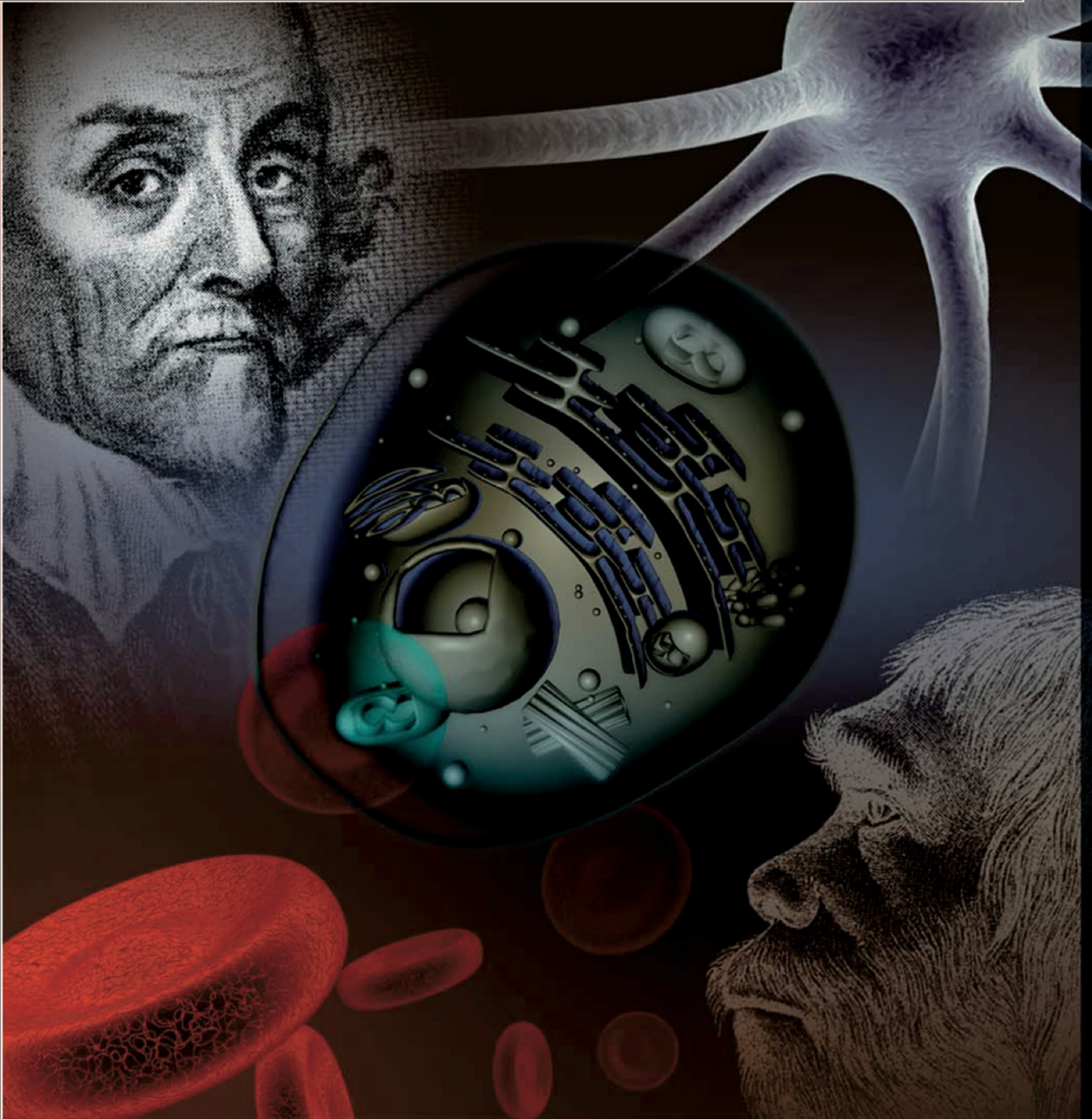


RUI CURI | JOAQUIM PROCOPIO

FISIOLOGIA BÁSICA



GUANABARA



KOOGAN

FISIOLOGIA BÁSICA

FISIOLOGIA BÁSICA

Rui Curi

Professor Titular

Departamento de Fisiologia e Biofísica

Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo

Joaquim Procopio de Araújo Filho

Professor Associado

Departamento de Fisiologia e Biofísica

Instituto de Ciências Biomédicas

Universidade de São Paulo



GUANABARA



KOOGAN

NOTA DA EDITORA: A área da saúde é um campo em constante mudança. As normas de segurança padronizadas precisam ser obedecidas; contudo, à medida que novas pesquisas ampliam nossos conhecimentos, tornam-se necessárias e adequadas modificações terapêuticas e medicamentosas. Os autores desta obra verificaram cuidadosamente os nomes genéricos e comerciais dos medicamentos mencionados, bem como conferiram os dados referentes à posologia, de modo que as informações fossem acuradas e de acordo com os padrões aceitos por ocasião da publicação. Todavia, os leitores devem prestar atenção às informações fornecidas pelos fabricantes, a fim de se certificarem de que as doses preconizadas ou as contra-indicações não sofreram modificações. Isso é importante, sobretudo, em relação a substâncias novas ou prescritas com pouca frequência. Os autores e a editora não podem ser responsabilizados pelo uso impróprio ou pela aplicação incorreta dos produtos apresentados nesta obra.

Os autores e a editora empenharam-se para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores dos direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos caso, inadvertidamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.

Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2009 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN S.A.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional

Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet ou outros), sem permissão expressa da Editora.

Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro, RJ — CEP 20040-040
Tel.: 21-3543-0770 / 11-5080-0770
Fax: 21-3543-0896
gbk@grupogen.com.br
www.editoraguanabara.com.br

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

C985f

Curi, Rui
Fisiologia básica / Rui Curi, Joaquim Procopio de Araújo Filho. - Rio de Janeiro :
Guanabara Koogan, 2009.
il.

Apêndice
Inclui bibliografia
ISBN 978-85-277-1559-1

1. Fisiologia. 2. Fisiologia humana. I. Araújo Filho, Joaquim Procopio de. II. Título.

09-1118.

CDD: 612
CDU: 612

13.03.09

18.03.09

011512

Colaboradores

Adelino Leite-Moreira

Diretor do Serviço e Regente da Disciplina de Fisiologia
Faculdade de Medicina
Universidade do Porto, Portugal

Anderson José Ferreira

Professor Adjunto
Departamento de Morfologia
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Angelo Rafael Carpinelli

Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Aníbal Gil Lopes

Professor Titular
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Antonio Carlos Boschero

Professor Titular
Departamento de Anatomia, Biologia Celular e Fisiologia
Instituto de Biologia
Universidade Estadual de Campinas

Antonio Carlos Campos de Carvalho

Professor Titular
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Antonio Carlos Seguro

Professor Associado
Departamento de Nefrologia do Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina
Universidade de São Paulo

Armenio Aguiar dos Santos

Professor Associado
Departamento de Fisiologia e Farmacologia
Faculdade de Medicina
Universidade Federal do Ceará

Bettina Malnic

Professora-Doutora
Departamento de Bioquímica
Instituto de Química
Universidade de São Paulo

Candido Celso Coimbra

Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Carla Cristine Kanunfre

Professora Adjunta
Departamento de Biologia Geral
Setor de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade Estadual de Ponta Grossa

Carla Roberta de Oliveira Carvalho

Professora Associada
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Carlos Alberto da Silva

Professor Titular
Faculdade de Ciências da Saúde
Universidade Metodista de Piracicaba

Carlos Perez Gomes

Médico Nefrologista do Serviço de Nefrologia
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Cássia Thaís Bussamra Vieira Zaia

Professora Associada
Departamento de Ciências Fisiológicas
Centro de Ciências Biológicas
Universidade Estadual de Londrina

Cláudio Antonio Barbosa de Toledo

Professor Associado
Núcleo de Pesquisa em Neurociência
Universidade Cidade de São Paulo

Fabio Bessa Lima

Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Fernando Rodrigues de Moraes Abdulkader

Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Francisco Rafael do Lago Godoi

Doutorando
Departamento de Psicobiologia
Universidade Federal de São Paulo

Gerhard Malnic

Professor Emérito
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Hélio Cesar Salgado

Professor Titular
Departamento de Fisiologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Joaquim Procopio de Araújo Filho

Professor Associado
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Jofre Jacob da Silva Freitas

Professor Adjunto
Departamento de Morfologia e Ciências Fisiológicas
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade do Estado do Pará

José Antunes Rodrigues

Professor Emérito
Departamento de Fisiologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

José Geraldo Mill

Professor Associado
Departamento de Ciências Fisiológicas
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Espírito Santo

José Hamilton Matheus Nascimento

Professor Adjunto
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

José Roberto Bosqueiro

Professor-Doutor
Departamento de Educação Física
Faculdade de Ciências
Universidade Estadual Paulista – Campus de Bauru

Kátia Simone Kietzer

Professora Adjunta
Departamento de Morfologia e Ciências Fisiológicas
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Universidade do Estado do Pará

Lisete Compagno Michelini

Professora Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Luciana Venturini Rossoni

Professora-Doutora
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Lucila Leico Kagohara Elias

Professora-Doutora
Departamento de Fisiologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Luiz Carlos Carvalho Navegantes

Professor-Doutor
Departamento de Fisiologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo

Luiz Carlos de Lima Silveira

Professor Associado
Departamento de Fisiologia
Centro de Ciências Biológicas
Universidade Federal do Pará

Luiz Cláudio Fernandes

Professor Associado
Departamento de Fisiologia
Setor de Ciências Biológicas
Universidade Federal do Paraná

Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello

Professor Titular
Departamento de Fisiologia
Universidade Federal de São Paulo

Luiz Roberto Giorgetti de Britto

Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Marcus Vinícius Chrysóstomo Baldo

Professor Associado
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Margarida de Mello Aires

Professora Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Maria José Campagnole-Santos

Professora Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Maria Oliveira de Souza

Professora-Doutora
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Maria Tereza Nunes

Professora Associada
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Martin Andreas Metzger

Professor-Doutor
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Monica Levy Andersen

Professora Adjunta
Departamento de Psicobiologia
Universidade Federal de São Paulo

Nancy Amaral Rebouças

Professora Associada
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Newton Sabino Canteras

Professor Titular
Departamento de Anatomia
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Odival Cezar Gasparotto

Professor Adjunto
Departamento de Ciências Fisiológicas
Centro de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Santa Catarina

Oswaldo Ubríaco Lopes

Professor Titular
Departamento de Fisiologia
Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo

Patricia Rieken Macêdo Rocco

Professora Associada
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Paulo Ivo Homem de Bittencourt Jr.

Professor Associado
Departamento de Fisiologia
Instituto de Ciências Básicas da Saúde
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Paulo Sergio Lacerda Beirão

Professor Titular
Departamento de Bioquímica e Imunologia
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Raul Manhães-de-Castro

Professor Associado
Departamento de Nutrição
Universidade Federal de Pernambuco

Robson Augusto Souza dos Santos

Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biológicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Rogério Antonio Laurato Sertié

Doutorando
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Ronald Ranvaud

Professor-Doutor
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Rui Curi

Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Ruy Ribeiro de Campos Junior

Professor Associado
Departamento de Fisiologia
Universidade Federal de São Paulo

Sergio Tufik

Professor Titular
Departamento de Psicobiologia
Escola Paulista de Medicina
Universidade Federal de São Paulo

Silvana Auxiliadora Bordin da Silva

Professora Associada
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Sonia Malheiros Lopes Sanioto

Professora Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Sônia Maria Oliveira Cavalcanti Marinho

Professora Assistente
Centro de Ciências da Saúde
Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Tania Cristina Pithon-Curi

Professora-Doutora
Instituto de Ciências da Atividade Física e Esporte
Universidade Cruzeiro do Sul

Ubiratan Fabres Machado

Professor Titular
Departamento de Fisiologia e Biofísica
Instituto de Ciências Biomédicas
Universidade de São Paulo

Agradecimentos

Os organizadores deste livro têm muito a agradecer às pessoas que tornaram possível sua realização.

Aos autores-colaboradores, que muito se empenharam para produzir seus respectivos capítulos e se dispuseram a moldar seus textos a um formato claro, objetivo e conciso.

Ao Sr. Mauro Koogan Lorch (presidente do GEN), que nos incentivou a organizar esta obra e nos apoiou de modo decisivo, desde a concepção até a conclusão. Sua confiança depositada em nosso trabalho foi elemento motivador fundamental.

À Sra. Renata Giacon, pelo trabalho imprescindível e incansável na administração das inúmeras tarefas de organização do livro, desde o contato com os colaboradores até a produção final das ilustrações.

Aos colegas do Departamento de Fisiologia do ICB, que nos incentivaram e colaboraram ativamente.

Ao Sr. Ramilson Almeida, por acreditar em nosso trabalho e nos apoiar.

Aos vários ilustradores, que enriqueceram o texto com suas figuras: Adelino Grave, Carmem Maldonado Peres, Manoel de Arcisio Miranda Filho, Marcio Giacon, Mariana Lopes de Almeida, Reynaldo Tadaomi Uezima, Ricardo Corrêa, Roberto Cabado Modia Júnior e Silvio Roberto Passarelli.

Rui Curi
Joaquim Procopio

Apresentação

O convite dos professores Rui Curi e Joaquim Procopio para que eu escrevesse uma apresentação a este *Fisiologia Básica* é motivo de honra e de orgulho. É também o foro ideal para reiterar para o meio acadêmico – docentes e estudantes – a importância que o GEN | Grupo Editorial Nacional, representado neste livro pela Guanabara Koogan, dedica às obras de autores brasileiros.

É fato que, há mais de 75 anos, publicamos também grandes e respeitados textos estrangeiros, mas nosso objetivo é, sempre que possível, reforçar nosso acervo com livros escritos por brasileiros para brasileiros.

À medida que o Brasil cresce, cresce também a necessidade de educação e pesquisa. Aumenta, portanto, a responsabilidade das instituições e empresas que educam e geram conhecimento, e essa responsabilidade moldou a missão do GEN: prover conteúdo científico, em formato de livro ou por outros meios, informações que atendam de fato às necessidades dos leitores, segundo o melhor padrão de qualidade possível, a preços justos.

Foi com isso em mente que convidamos os professores Rui e Procopio, conhecidos e respeitados nos meios acadêmico e científico, para coordenar um livro brasileiro de Fisiologia. O projeto foi aceito após uma natural relutância, mas acabou sendo levado a termo com empenho constante e acompanhado por um relacionamento enriquecedor.

A recompensa é grande quando publicamos uma obra deste porte, de uma área tão importante para a saúde como a Fisiologia, com tantos e tão bons redatores. Nesses momentos sentimos, de maneira especial, que estamos conseguindo atender à nossa vocação de privilegiar os textos de autores nacionais.

Esses autores, que dedicaram tanta seriedade e competência ao compartilhar com você, leitor, um conhecimento adquirido muitas vezes com sacrifícios, serão sempre credores de nossa admiração e agradecimento.

Mauro Koogan Lorch
Presidente
GEN | Grupo Editorial Nacional

Prefácio

Quando, em 2004, o Sr. Mauro Koogan Lorch, presidente do GEN (Grupo Editorial Nacional), do qual faz parte a Editora Guanabara Koogan, nos propôs organizar um livro de Fisiologia voltado para graduação, consideramos inicialmente não haver mais espaço para uma obra desse tipo.

O mercado brasileiro estaria bem servido de livros de Fisiologia. No entanto, analisando com mais cuidado, verifica-se que a grande maioria consiste em traduções de obras consagradas. Há poucos livros de Fisiologia organizados por autores brasileiros, como é o caso da obra da Profª Margarida de Mello Aires, recentemente publicado em sua terceira edição.

O esforço e a coragem da Editora Guanabara Koogan em valorizar e acreditar nos autores brasileiros, a despeito da injusta concorrência das traduções, nos animou a aceitar o desafio e organizar o *Fisiologia Básica*.

Embora o livro consista em 56 capítulos e reúna uma grande quantidade de colaboradores, procuramos organizá-lo de forma homogênea, dentro de uma única filosofia didática. Não atingimos nosso objetivo plenamente, pois existem redundâncias em alguns capítulos. Contudo,

os assuntos repetidos, na realidade, complementam-se de maneira bastante harmoniosa, e o conjunto acabou resultando em algo melhor que a soma das partes.

A escolha dos colaboradores foi norteadada pelas competências científica e didática de cada um. São professores de Fisiologia com larga experiência em pesquisa e ensino.

Os capítulos foram exaustivamente revisados, e seus respectivos colaboradores foram solicitados a modificar seus textos para adaptá-los à linguagem e ao nível do livro.

Fisiologia Básica é um livro a ser utilizado por todos os estudantes da área da saúde. Destina-se, essencialmente, a alunos dos cursos de graduação, mas inclui material também adequado para a maioria dos cursos de pós-graduação em Fisiologia.

Os organizadores agradecem quaisquer críticas que contribuam para a melhoria do livro em suas futuras edições. Para isso, procurem o sítio www.editoraguanabara.com.br.

Rui Curi
Joaquim Procopio
São Paulo, 2009

Conteúdo

SEÇÃO 1 – FISIOLOGIA GERAL

- 1 Os Fluidos Biológicos, 3
Gerhard Malnic

O Papel da Água no Organismo, 3
Compartimentos Fluidos do Organismo, 7
Regulação do Volume Celular, 11
Leitura Adicional, 13
- 2 Membrana Celular, 15
Fernando Abdulkader

Membrana Celular, 15
As Proteínas da Membrana Apresentam Regiões Hidrofóbicas e Hidrofílicas que Interagem com os Lipídios e a Água, 20
A Membrana Plasmática Não é a Única Membrana da Célula, 27
Leitura Adicional, 32
- 3 Transporte Passivo na Membrana, 33
Joaquim Procopio

A Movimentação de Substâncias, 33
Difusão Simples, 33
Eletrodifusão na Membrana, 43
Equilíbrio na Membrana, 43
A Força Eletrodifusional, 44
Força Movente, 44
Pressão Osmótica e Osmose, 47
Leitura Adicional, 54
- 4 Sistemas de Transporte na Membrana Celular, 55
Maria Oliveira de Souza

Funções das Membranas Biológicas, 55
Transporte Passivo Não Mediado (Difusão Simples), 55
Transporte Passivo Mediado (Difusão Facilitada), 56
Transporte Ativo, 60
Fisiopatologias de Transportadores de Membrana, 70
Leitura Adicional, 72
- 5 Gênese do Potencial de Membrana, 73
Joaquim Procopio

Diferença de Potencial na Membrana, 73
Relação Entre Potencial Elétrico e Carga Elétrica, 74
- O Potencial de Membrana, 78
Circuito Elétrico Equivalente da Célula com os Canais de Na^+ e K^+ , 79
Perturbações do Potencial de Membrana e a Resposta da Célula, 80
Perturbações de Potencial Induzidas por Aberturas de Canais Iônicos, 82
Modelos Hidráulicos dos Fenômenos Elétricos na Membrana, 82
Estudo do Transiente Após a Abertura da Torneira, 83
Efeito das Condutâncias Relativas de Na^+ e K^+ no Potencial de Repouso e no PA, 84
Aplicação: Eletrogênese em Epitélios, 84
Gênese da DP Transepitelial (ou Transtubular), 84
Degraus de Voltagem nas Membranas Apical e Basolateral, 85
Gênese da Corrente de Curto-circuito no Epitélio, 86
A Técnica de *Voltage-clamp* e a Corrente de Curto-circuito, 86
A Técnica do *Patch-clamp*, 87
Distribuição de Cargas, 89
Equilíbrio de Donnan e Potencial de Donnan, 89
Leitura Adicional, 91
- 6 Canais Iônicos e Eletrogênese nas Células Excitáveis, 92
Paulo Sergio Lacerda Beirão

Potencial de Ação, 92
Mecanismo Iônico do Potencial de Ação, 92
Influxo de Ca^{2+} , 99
Condução do Potencial de Ação, 99
Canais Iônicos, 102
O *Patch Clamp*, 102
Fisiologia Molecular dos Canais Iônicos, 105
Diversidade de Canais Iônicos, 107
Canais Tetraméricos ou Pseudotetraméricos, 108
Canais Pentaméricos, 112
Canais Hexaméricos, 113
Leitura Adicional, 114
- 7 Mecanismos de Sinalização Intercelular e Intracelular, 115
Antonio Carlos Boschero

Comunicação no Organismo, 115
Sinalização Celular, 115
Receptores Localizados na Membrana Plasmática, 116
Classificação dos Receptores de Membrana, 117

Eventos Próximos à Membrana Plasmática, 118
 Receptores Verticais, 118
 Receptores Horizontais, 123
 Comunicações Intercelulares e com a Matriz Extracelular, 123
 Sinapses Imunológicas, 124
 Regulação da Expressão Gênica, 124
 Receptores Nucleares, 126
 Leitura Adicional, 127

8 Transmissão Sináptica e Integração Neural, 128
Luiz Roberto G. Britto

Sinapses, 128
 As Sinapses Elétricas, 128
 As Sinapses Químicas, 130
 Integração Sináptica — Circuitos Neurais, 137
 Plasticidade Sináptica, 140
 Leitura Adicional, 142

9 Contratilidade: Músculo Esquelético e Músculo Liso, 143
Carlos Alberto da Silva

Fisiologia do Músculo Esquelético, 143
 Base Molecular da Contração, 155
 Integração Funcional, 155
 O Ciclo das Pontes Transversas, 156
 Fases do Ciclo Ativação-Contração-Relaxamento Muscular na Dinâmica Contrátil do Músculo, 156
 Propriedades Mecânicas do Músculo Esquelético, 159
 Músculo Liso, 160
 Leitura Adicional, 162

SEÇÃO 2 – NEUROFISIOLOGIA

10 Organização Geral do Sistema Nervoso, 165
Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello

Neurônios e Glia, 165
 Divisões Anatômicas do Sistema Nervoso, 167
 Divisões Funcionais do Sistema Nervoso, 178
 Leitura Adicional, 180

11 Bases da Fisiologia Sensorial, 182
Luiz Carlos L. Silveira

Classificações do Sistema Sensorial, 182
 Recepção e Transdução da Informação Sensorial, 184
 Codificação da Informação Sensorial: Intensidade, Propriedades Temporais e Espaciais do Estímulo; Campos Receptivos; Qualidade Sensorial e Espaços Sensoriais, 195
 Organização Topográfica do Processamento Sensorial: Do Neurônio Primário ao Córtex Sensorial, 200
 Bases Psicofísicas da Fisiologia Sensorial: Detecção, Identificação e Discriminação Sensorial, 201
 Leitura Adicional, 205

12 Somestesia e Dor, 206
Odival Cezar Gasparotto

Caracterização Anatômica e Funcional da Sensibilidade Somestésica, 206
 Vias Somestésicas Ascendentes, 215
 Integração Tálamo-cortical da Sensibilidade Somestésica, 221
 Controle Eferente da Somestesia e Dor, 223
 Leitura Adicional, 225

13 Visão, 226
Marcus Vinícius C. Baldo

Radiações Eletromagnéticas, 226
 A Estrutura do Olho, 227
 A Formação da Imagem Visual, 227
 A Retina e o Processo de Fototransdução, 228
 Adaptação ao Claro e Escuro, 231
 Resolução Temporal e Espacial, 231
 A Retina e os Estágios Iniciais do Processamento Visual, 231
 Vias Visuais, 234
 Processamento Visual de Forma, 238
 Processamento Visual de Cores, 241
 Processamento Visual de Movimento, 243
 Organização Colunar do Córtex Visual, 243
 Leitura Adicional, 244

14 Audição, 245
Ronald Ranvaud

Fisiologia da Audição, 245
 Bases Físicas e Fisiológicas da Percepção Auditiva, 249
 Orelhas Externa, Média e Interna: Recepção, Transdução e Codificação dos Sons, 253
 Vias Auditivas: Organização Anatômica e Funcional, 260
 Integração Central da Percepção Auditiva, 262
 Leitura Adicional, 263

15 Olfacção, 264
Bettina Malnic

Características Ecológicas e Importância Funcional da Olfacção, 264
 Recepção, Transdução e Codificação dos Odores, 264
 Submodalidades Olfativas, 269
 Integração Central da Percepção Olfativa, 270
 Leitura Adicional, 271

16 Gustação, 272
Martin Andreas Metzger

Características Ecológicas e Importância Funcional da Gustação, 272
 Recepção Gustativa, 272
 Transdução das Submodalidades Gustativas, 274
 Codificação dos Estímulos Gustativos, 277
 Integração Central da Percepção Gustativa, 277
 Mecanismos Hedônicos da Gustação, 278

- Mecanismos Homeostáticos da Gustação, 279
Leitura Adicional, 279
- 17 Propriocepção e a Integração Espinal e Tronco-encefálica da Motricidade, 280
Cláudio A. B. Toledo
- Atividade Motora, 280
Sensibilidade Proprioceptiva: Muscular, Articular e Vestibular, 280
Papel da Medula Espinal na Organização Motora: Integração Reflexa da Motricidade, 291
Papel do Tronco Encefálico na Organização Motora: Postura e Equilíbrio, 292
Visão Integrada da Função Espinal e Tronco-encefálica na Organização Motora, 293
Organização da Marcha, 295
Leitura Adicional, 296
- 18 Integração Neural do Movimento Voluntário, 297
Jofre Jacob da Silva Freitas e Kátia Simone Kietzer
- Visão Geral do Movimento Voluntário, 297
Integração Cortical do Movimento Voluntário, 297
Cerebelo e o Controle dos Movimentos Voluntários, 304
Leitura Adicional, 308
- 19 Sistema Nervoso Autônomo ou Neurovegetativo e Seu Controle Central, 309
Cássia Thaís Bussamra Vieira Zaia
- O Sistema Nervoso, 309
Conceito de Sistema Nervoso Autônomo ou Neurovegetativo: Divisões Anatômicas e Funcionais, 310
Controle Hipotalâmico do Sistema Nervoso Autônomo ou Neurovegetativo: Relações Hipotálamo-hipofisárias, 314
Manifestações Vegetativas, 322
Leitura Adicional, 327
- 20 Bases Neurais dos Comportamentos Motivados e das Emoções, 328
Newton Sabino Canteras
- Expressão e Experiência Emocional, 328
O Hipotálamo e a “Homeostasia” Comportamental, 330
A Amígdala e a Interface Entre Cognição e Emoção, 333
O Núcleo Acumbens e a Interface Entre Motivação e Ação, 334
Leitura Adicional, 335
- 21 Mecanismos de Alerta e Atenção e Ciclo Vigília-Sono, 336
Sergio Tufik, Francisco Rafael do Lago Godoi e Monica Levy Andersen
- O Sono, 336
Histórico Sobre o Sono, 336

- Fases do Sono, 337
Vigília, 338
Atenção, 338
Aspectos Históricos dos Estudos Sobre Atenção, 339
Seleção de Estímulos, 340
Vias Neurais Envolvidas na Regulação da Atenção, 340
Interação Entre Estado de Alerta, Sono e Atenção, 341
Leitura Adicional, 342
- 22 Bases Neurais da Percepção e Ação, 343
Marcus Vinícius C. Baldo
- Comportamento e Circuitos Neurais, 343
Percepção, 344
Atenção, 347
Memória, 348
Ação, 351
Leitura Adicional, 352

SEÇÃO 3 – FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR

- 23 Uma Visão Integrada da Circulação, 355
Robson Augusto Souza dos Santos, Maria José Campagnole-Santos e Anderson José Ferreira
- O Sistema Cardiovascular, 355
As Duas Divisões do Sistema Circulatório: Sistêmica e Pulmonar, 357
O Circuito do Sangue, 357
Características Gerais dos Grandes Territórios: Artérias, Arteríolas, Capilares, Vênulas, Veias, Circulação Porta, 359
Leitura Adicional, 364
- 24 Hemodinâmica, 365
Hélio C. Salgado
- Sistema Cardiocirculatório, 365
Tipos de Vasos Sanguíneos e Suas Características, 365
Velocidade do Sangue, 366
Fluxo Lamelar e Turbilhonar, 368
Fluxo Sanguíneo, 369
Relação Entre Fluxo, Pressão e Resistência, 370
Resistências ao Fluxo Sanguíneo: Resistências em Série e em Paralelo, 373
Complacência Vascular, 374
Pressões no Sistema Cardiovascular, 375
Leitura Adicional, 376
- 25 Eletrofisiologia do Coração, 377
José Hamilton Matheus Nascimento e Antonio Carlos Campos de Carvalho
- Ritmicidade do Coração, 377
Potenciais de Ação Cardíacos, 377
Potenciais de Ação do Tipo Rápido, 378
Potenciais de Ação do Tipo Lento, 379

Base Iônica dos Potenciais de Ação Cardíacos, 379
Correntes Iônicas Associadas ao Potencial de Ação Cardíaco do Tipo Rápido, 380
Correntes Iônicas Associadas ao Potencial de Ação Cardíaco do Tipo Lento, 380
Marcapasso Cardíaco, 381
Condução do Impulso Elétrico, 382
Excitabilidade e Períodos Refratários, 382
Efeitos do Sistema Nervoso Autônomo Sobre Coração e Vasos, 383
Eletrocardiograma, 385
Leitura Adicional, 389

26 Músculo Cardíaco: Acoplamento
Excitação-Contração e Contratilidade, 390
Lisete Compagno Michelini

Função do Músculo Cardíaco, 390
Estrutura e Ultra-estrutura do Músculo Cardíaco, Proteínas Contráteis e Mecanismo de Contração, 390
Acoplamento Excitação-Contração no Músculo Cardíaco: O Papel do Ca^{2+} , 391
Mecanismos Intrínsecos de Regulação da Força de Contração do Miocárdio, 393
O Controle da Concentração do Ca^{2+}
Citoplasmático: Mecanismos Envolvidos, 397
Mecanismos Extrínsecos no Controle da Contratilidade e Relaxamento Cardíacos, 398
Leitura Adicional, 400

27 O Coração como Bomba — O Ciclo Cardíaco, 401
Oswaldo Ubríaco Lopes

Batimento Cardíaco, 401
O Coração como Bomba, 401
O Ciclo Cardíaco, 402
Outros Fenômenos Ligados ao Ciclo Cardíaco, 404
Mecanismo de Frank-Starling, 406
Débito Cardíaco, 409
Leitura Adicional, 412

28 Regulação da Pressão Arterial, 413
José Geraldo Mill

Pressão Arterial, 413
Mecanismos Gerais de Regulação da Pressão Arterial, 415
Regulação Neural da Pressão Arterial, 416
O Reflexo do Barorreceptor, 417
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, 418
Vasopressina (Hormônio Antidiurético), 420
Leitura Adicional, 424

29 Microcirculação e Circulação em Territórios Especiais, 425
Luciana Venturini Rossoni

Microcirculação, 425
Trocas de Substâncias Através da Parede Capilar, 427
Troca de Líquido Através dos Capilares, 427
Mecanismos de Controle do Fluxo Sanguíneo, 428

Sistema Linfático, 438
Leitura Adicional, 439

30 Funções Integradoras do Sistema Cardiovascular, 440
Adelino Leite-Moreira

Complexidade do Sistema Cardiovascular, 440
Adaptações Cardiovasculares Agudas ao Exercício, 440
Adaptações Cardiovasculares à Hemorragia, 443
Adaptações Cardiovasculares às Alterações Posturais, 446
Leitura Adicional, 447

SEÇÃO 4 – FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

31 Anatomia Funcional da Árvore Respiratória, 451
Patricia Rieken Macêdo Rocco

Os Pulmões, 451
Estrutura da Árvore Respiratória, 451
Inervação do Sistema Respiratório, 454
Volumes e Capacidades Pulmonares, 456
Manobra de Capacidade Vital Forçada, 459
Espaço Morto Anatômico, 459
Espaço Morto Fisiológico, 461
Ventilação Total e Ventilação Alveolar, 461
Leitura Adicional, 462

32 Mecânica da Respiração, 463
Patricia Rieken Macêdo Rocco

Pulmão e Ventilação Pulmonar, 463
Músculos da Respiração, 466
Propriedades Elásticas do Sistema Respiratório, 468
Propriedades Elásticas do Pulmão, 468
Propriedades Elásticas da Parede Torácica, 471
Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório, 471
Leitura Adicional, 473

33 Trocas Gasosas nos Pulmões, 474
Carla Cristine Kanunfre

Trocas Gasosas, 474
Gases Respiratórios – Oxigênio e Dióxido de Carbono – Concentrações e Pressões Parciais, 474
Lei dos Gases e Suas Aplicações Biológicas, 477
Unidade Respiratória e Membrana Respiratória, 479
Difusão dos Gases Através da Membrana Respiratória – Lei de Fick, 481
Papel do Fluxo Sanguíneo Pulmonar nas Trocas Gasosas, 482
Leitura Adicional, 485

34 Transporte de Oxigênio e Gás Carbônico, 486
Tania Cristina Pithon-Curi e Rui Curi

Membrana Respiratória, 486
Difusão do Oxigênio e do Gás Carbônico, 486

- Difusão do Oxigênio Alveolar para o Sangue Pulmonar, 486
 Transporte do Oxigênio no Sangue, 487
 Transporte de Oxigênio pela Hemoglobina, 489
 Hemoglobina como Tampão de Oxigênio nos Tecidos, 490
 Curva de Dissociação do Oxigênio e da Hemoglobina, 491
 Fatores que Afetam a Curva de Dissociação do Oxigênio e da Hemoglobina: Temperatura, CO₂, pH e a Concentração de 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato) nas Hemácias, 491
 Transporte de CO₂ no Sangue, 494
 Leitura Adicional, 497
- 35 Controle da Respiração, 498
Ruy Ribeiro de Campos Junior
- Controle Ventilatório — Aspectos Gerais, 498
 Centro Respiratório — Como a Ventilação é Gerada, 499
 Quimiorreceptores — Como a Respiração é Controlada, 501
 Outros Receptores Pulmonares, 503
 Ajustes Ventilatórios Durante o Exercício Físico, 503
 Resposta Ventilatória à Altitude, 504
 Anormalidades no Controle da Respiração, 504
 Leitura Adicional, 504

SEÇÃO 5 – FISIOLOGIA RENAL

- 36 Organização do Sistema Urinário, 507
Gerhard Malnic
- Morfologia Funcional do Rim, 507
 Fluxo Sanguíneo Renal, 512
 Regulação do Fluxo Sanguíneo Renal, 514
 Conceitos Gerais de Função Tubular, 516
 Vias Urinárias: Ureteres e Bexiga, 518
 Leitura Adicional, 519
- 37 Filtração Glomerular, 520
Margarida de Mello Aires
- A Filtração Glomerular, 520
 Barreiras de Filtração, 520
 Forças Envolvidas na Filtração, 521
 Alterações nas Forças de Starling, 524
 Alterações no Coeficiente de Ultrafiltração (K_f), 524
 Determinação do Ritmo de Filtração Glomerular, 524
 Leitura Adicional, 525
- 38 Transporte Tubular Renal, 526
Nancy Amaral Rebouças
- Segmentação do Néfron, 526
 Transporte no Túbulo Proximal, 527
 Alça de Henle e Ramo Ascendente Espesso, 541
 Túbulo Contorcido Distal, 543
 Ducto Coletor, 544
 Ducto Coletor Medular, 547

- Transporte de Uréia em Néfron Distal – Reciclagem da Uréia, 547
 Leitura Adicional, 548
- 39 Balanço Renal de Sódio e Potássio, 549
Antonio Carlos Seguro
- Balanço de Sódio, 549
 Balanço de Potássio, 558
 Leitura Adicional, 559
- 40 Controle Renal do Balanço de Sódio e Água, 560
Carlos Perez Gomes e Aníbal Gil Lopes
- Distribuição dos Fluidos Orgânicos, 560
 Regulação do Volume do FEC — Controle Renal do Balanço de Sódio, 560
 Regulação da Osmolalidade do FEC — Controle Renal do Balanço de Água, 563
 Leitura Adicional, 568
- 41 Mecanismos Renais e Respiratórios de Regulação do pH, 569
Paulo Ivo Homem de Bittencourt Júnior
- Produção e Eliminação de Ácidos do Organismo, 569
 Concentração de Íons Hidrogênio em Soluções Aquosas e Fluidos Biológicos: Conceito de pH, 570
 Equilíbrios Químicos de Ácidos Fracos e Bases Fracas: Equação de Henderson-Hasselbalch, 571
 Impedindo Distorções do pH nas Soluções: Sistemas Tampões, 572
 Sistemas Tampões Abertos e Fechados: O Tampão Bicarbonato, 574
 Eliminação do Excesso de Ácidos do Organismo: Os Rins na Regulação do Equilíbrio Ácido-básico, 577
 Mecanismos de Acidificação Urinária, 578
 Importância da Eliminação Renal de Amônio e Papel da Glutamina, 579
 Distúrbios Ácido-básicos e Respostas Compensatórias, 579
 Acidose Metabólica, 580
 Alcalose Metabólica, 584
 Acidose Respiratória, 584
 Alcalose Respiratória, 584
 Avaliação Clínica do Equilíbrio Ácido-básico, 586
 Leitura Adicional, 587

SEÇÃO 6 – FISIOLOGIA GASTROINTESTINAL

- 42 Sistema Gastrointestinal: Estrutura, Inervação e Produção de Hormônios, 591
Raul Manhães-de-Castro e Sônia Maria Oliveira Cavalcanti Marinho
- Fisiologia Geral do Aparelho Digestório, 591
 Estrutura do Sistema Digestório, 594

- Estruturas Anexas, 601
- Inervação, 603
- Hormônios Gastrintestinais, 605
- Leitura Adicional, 608
- 43 Motilidade Gastrintestinal, 609
Armenio Aguiar dos Santos
- Motilidade Gastrintestinal, 609
- Bases Celulares da Motilidade Gastrintestinal, 609
- Regulação da Motilidade Gastrintestinal, 611
- Efeitos de Gênero, Idade e Ritmo Circadiano, 615
- Padrões de Comportamento Motor, 615
- Mastigação, 615
- Deglutição, 616
- Motilidade Gástrica, 617
- Vômito, 620
- Motilidade do Intestino Delgado, 621
- O Sistema Biliar, 623
- Motilidade do Cólon & Defecação, 623
- Leitura Adicional, 624
- 44 Secreções do Sistema Gastrintestinal, 625
Sonia Malheiros Lopes Sanioto
- Sistema Gastrintestinal, 625
- Secreção Salivar, 625
- Secreção Gástrica, 627
- Secreção Exócrina do Pâncreas, 636
- Secreção Biliar, 639
- Leitura Adicional, 644
- 45 Digestão e Absorção, 645
José Roberto Bosqueiro
- Digestão dos Alimentos, 645
- Carboidratos, 647
- Proteínas, 649
- Lipídeos, 651
- Absorção de Vitaminas, 654
- Absorção de Água e Eletrólitos, 657
- Fisiopatologia, 660
- Leitura Adicional, 660

SEÇÃO 7 – FISIOLOGIA ENDÓCRINA INCLUINDO REPRODUÇÃO

- 46 Endocrinologia, Hormônios e Glândulas, 663
Ubiratan Fabres Machado
- Conceituação de Hormônio, 663
- Glândulas Endócrinas e Hormônios Secretados, 664
- Sistemas Hormonais, 664
- Classificação dos Hormônios Quanto à Sua Natureza Química, 666
- Sistemas de Retroalimentação, 669
- Hormônios Produzidos por Outros Órgãos, 670
- Hormônios de Invertebrados e Plantas, 671
- Fisiopatologia do Sistema Endócrino, 671
- Leitura Adicional, 672

- 47 Mecanismos de Ação Hormonal, 673
Carla Roberta de Oliveira Carvalho
- A Ação Hormonal, 673
- Classificação dos Hormônios, 673
- Biossíntese dos Hormônios, 676
- Regulação da Secreção Hormonal, 681
- Transporte dos Hormônios, 682
- Clearance ou Depuração dos Hormônios, 683
- Modulação da Resposta Hormonal, 683
- Hormônios Peptídicos, 684
- Receptores Acoplados à Proteína G, 684
- Receptores Catalíticos, 689
- Hormônios Esteróides, 691
- Leitura Adicional, 694
- 48 Hipotálamo e Hipófise, 695
José Antunes Rodrigues e Lucila Leico Kagohara Elias
- Hipotálamo, 695
- Hipófise, 695
- Fisiologia do Eixo Hipotálamo-hipofisário, 698
- Homeostase Hidrossalina, 698
- Fisiologia do Eixo
 - Hipotálamo-hipófise-gonadal, 700
 - Diferenciação Sexual do Hipotálamo, 703
 - Prolactina, 703
 - Regulação Neuroendócrina da Secreção de Hormônios Tireoidianos, 705
 - Regulação Neuroendócrina da Secreção de Hormônio de Crescimento, 705
 - Regulação Neuroendócrina do Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal, 706
 - Eixo Hipotálamo-neuro-hipofisário, 708
 - Leitura Adicional, 710
- 49 Glândula Tireóide, 711
Maria Tereza Nunes
- Glândula Tireóide e Hormônios, 711
- Aspectos Morfofuncionais, 711
- Biossíntese dos Hormônios Tireoidianos, 712
- Biossíntese das Iodotironinas, 712
- Transporte Plasmático, 714
- Metabolização das Iodotironinas, 714
- Regulação da Função Tireoidiana, 715
- Mecanismo de Ação dos Hormônios Tireoidianos, 716
- Funções, 717
- Leitura Adicional, 719
- 50 Regulação Hormonal do Crescimento e Desenvolvimento, 720
Candido Celso Coimbra
- O Processo do Crescimento, 720
- Crescimento Ósseo, 720
- Fases do Crescimento, 721
- Hormônio do Crescimento (GH), 724
- Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina (IGF), 725
- Ações do GH e do IGF-I Sobre o Crescimento, 726

- Ações do GH e do IGF-I Sobre o Metabolismo, 726
Regulação da Síntese e da Secreção de GH, 727
Mecanismo de Ação do GHRH, da Somatostatina e da Ghrelina Sobre o Somatotrofo, 729
Outros Hormônios Envolvidos no Crescimento, 730
Leitura Adicional, 732
- 51 Hormônios Adrenais, 733
Luiz Carlos C. Navegantes
- Anatomia e Localização da Glândula Adrenal, 733
A Medula Adrenal, 745
Leitura Adicional, 750
- 52 Regulação Endócrina da Calcemia, 751
Silvana Auxiliadora Bordin da Silva
- O Cálcio, 751
Funções do Cálcio, 751
Paratormônio, 755
Vitamina D, 757
Calcitonina, 761
Leitura Adicional, 764
- 53 Pâncreas Endócrino, 765
Angelo Rafael Carpinelli
- Ilhotas Pancreáticas, 765
A Insulina, 765
Efeitos da Insulina, 770
Mecanismo de Ação da Insulina, 772
Deficiência Insulínica, 772
Hiperinsulinemia, 774
O Glucagon, 775
Somatostatina, 777
Polipeptídeo Pancreático, 777
Leitura Adicional, 777
- 54 Integração do Metabolismo, 778
Rui Curi
- Metabolismo, 778
Metabolismo Energético e Gasto Calórico, 778
O Requerimento Metabólico das Células, 779
O Transporte dos Substratos Energéticos para o Interior das Células, 782
A Importância da Manutenção da Glicemia, 782
Estado Alimentado, 783
Regulação da Gliconeogênese Hepática, 788
- Regulação da Gliconeogênese Renal, 789
Metabolização Renal da Glutamina e Controle do Equilíbrio Ácido-base, 789
Glutamina e Alanina: Aminoácidos Produzidos e Liberados pelo Músculo Esquelético, 790
Importância da Glicose-6-fosfatase para a Produção de Glicose no Organismo, 791
A Glicoquinase como Sensor da Concentração Plasmática de Glicose, 791
Interações Entre Tecidos e o Controle Hormonal, 791
Alterações do Metabolismo Durante o Exercício Físico, 793
Leitura Adicional, 794
- 55 Reprodução Masculina, 795
Luiz Cláudio Fernandes
- Diferenciação Sexual, 795
Trato Reprodutor Masculino, 797
Espermatogênese, 798
Testosterona, 800
Controle da Atividade Reprodutora, 802
Leitura Adicional, 805
- 56 Sistema Reprodutor Feminino, 806
Fabio Bessa Lima e Rogério Antonio Laurato Sertié
- Reprodução, 806
Considerações Anatômicas, 807
Desenvolvimento Embriológico do Sistema Reprodutor Feminino, 807
Puberdade, 807
Ovário, 810
Menopausa, 817
Hormônios Sexuais Femininos: Estradiol e Progesterona, 818
Gravidez, Parto e Lactação, 821
Endocrinologia da Gravidez, 824
Repercussões Fisiológicas da Gravidez para a Mulher, 825
Parto, 826
Lactação, 827
Leitura Adicional, 828
- Apêndice, 829
- Índice Alfabético, 835

FISIOLOGIA BÁSICA

SEÇÃO 1

FISIOLOGIA GERAL

CAPÍTULO 1

OS FLUIDOS BIOLÓGICOS

Gerhard Malnic

O papel da água no organismo

Propriedades estruturais da água

Estado de solutos na água

Estado da água nas células

Movimento da água no organismo

Compartimentos fluidos do organismo

Volume dos compartimentos

Constituição iônica dos compartimentos do organismo

O princípio da eletroneutralidade

Concentrações iônicas intracelulares

Regulação do volume celular

Hemólise e anemia hemolítica

O PAPEL DA ÁGUA NO ORGANISMO

O **meio interno** é constituído por soluções aquosas separadas por membranas em diversos compartimentos, basicamente compartimentos celular e extracelular e suas subdivisões. Esta separação é possível por serem as membranas de constituição lipídica, e como tal pouco permeáveis à água. A composição desses compartimentos apresenta diferenças importantes, basicamente resultantes da evolução dos seres vivos desde seus primórdios. A manutenção da constância de sua constituição é fundamental para a vida, o que foi reconhecido pela primeira vez por Claude Bernard, fisiologista francês de meados do século 19, que denominou este meio de *Milieu Interieur*, o **meio interno**.

A água é o componente mais importante do meio interno. E não somente do ponto de vista quantitativo, por corresponder a 45 a 75% do peso corpóreo, mas também devido a várias de suas propriedades, que a tornam um meio fundamental para a manutenção da vida. É sabido que a vida se originou nos oceanos, dependendo essencialmente da presença de água na Terra. A constituição iônica atual das células é um reflexo da constituição dos oceanos primevos. Apesar de ser considerada a mais comum das moléculas que ocorrem em estado líquido, e realmente um paradigma de líquido, a água é o líquido mais anômalo que existe do

ponto de vista químico. Tem de longe os pontos de fusão (do gelo) e de ebulição mais elevados em comparação com outros líquidos como amônia (NH_3), HF, HCl e H_2S . A água tem rigidez e densidade menor que outros líquidos, p. ex., gases nobres em estado líquido, considerados líquidos ideais, que têm maior proximidade entre suas moléculas. Isto porque a água tem uma estrutura relativamente aberta, com poucas (4 a 5) moléculas de água em volta de cada uma delas, e com pouca rigidez por ausência de regularidade em sua estrutura. Aplicando pressão a este líquido haverá fluxo de fluido, pois o movimento de moléculas não resiste ao estresse aplicado.

Propriedades estruturais da água

A molécula de água é polarizada, isto é, ela tem um **momento de dipolo**, pois uma parte da molécula é levemente positiva e outra parte levemente negativa. Isto é consequência da distribuição assimétrica de carga elétrica. O ângulo entre os dois átomos de hidrogênio é de $104,5^\circ$, de modo que estes dois átomos estão de um lado da molécula, dando-lhe carga positiva, enquanto o átomo de oxigênio está do outro lado, dando-lhe carga negativa. A polaridade da água permite a formação de **ligações ou pontes de hidrogênio** (*hydrogen bonds*) com outras moléculas de água e com outras moléculas vizinhas. A energia da ligação hidrogeniônica é de somente 5% da ligação covalente, p. ex., da ligação H-O da própria molécula de água. Apesar disto, determina de forma importante as interações e orientações de outras moléculas dissolvidas na água, bem como da própria água. A Figura 1.1 mostra um esquema da molécula da água, com sua polaridade, bem como a natureza da ligação de hidrogênio.

A água possui uma **condutividade elétrica** mensurável. Mesmo em gelo esta condutividade elétrica é significativa, o que levou à suposição da possibilidade de dissociação da água com liberação de íons H^+ . No entanto, estes íons H^+ não estão livres em solução, mas formam íons mais complexos por sua ligação a outras moléculas de água:



formando íons **hidroxônio** e **hidroxila**. O íon H^+ pode se ligar a moléculas de água diferentes em curto espaço de tempo, podendo haver, portanto, um movimento em saltos de íons H^+ de uma molécula de água à outra. Esta é também uma maneira importante de movimento de ácido não só em meio aquoso, mas também ao longo de moléculas protéicas, que funcionariam como condutores elétricos para H^+ . Da mesma forma, os íons H^+ dissociados quando da dissolução de ácidos como HCl em água estariam na forma de H_3O^+ e não H^+ .

Estado de solutos na água

Os íons em solução aquosa são envolvidos por várias camadas de moléculas de água, devido à interação entre a carga elétrica do íon e os dipolos das moléculas de água. A primeira camada é constituída por água imobilizada imediatamente adjacente ao íon, cujo campo elétrico orienta as moléculas de água de forma radial. Em seguida, há uma região na qual o grau de organização da água é menor. Finalmente, na região mais afastada do eletrólito a água readquire sua estrutura usual. Mas há diferenças na interação de água com cátions e ânions. De maneira geral, a hidratação de ânions é consideravelmente menor que aquela de cátions. Na proximidade de ânions, as moléculas de água têm maior liberdade de rotação, em comparação com a água ligada de forma "irrotacional" a cátions.

Em consequência, cátions pequenos, bem como os polivalentes (Li^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) aumentam a viscosidade da água e fortalecem sua estrutura, devido ao forte campo elétrico que envolve estes íons. Por outro lado, grandes íons monovalentes (p. ex., colina), que apresentam campo elétrico mais fraco, tendem a romper a estrutura da água, principalmente no domínio intermediário da água que os envolve, o que é consistente com o aumento da fluidez da água causada pela presença destes íons. Também a maioria dos ânions causa quebra da estrutura da água, um efeito que predomina sobre seu efeito organizador, mais fraco.

A Figura 1.2 mostra esquematicamente a coesão de moléculas de água em solução e a maneira pela qual íons em solução orientam em seu redor as moléculas de água, com base em sua polaridade.

O papel de **macromoléculas**, como proteínas, na estrutura da água tem sido muito discutido. A parcela polar destas moléculas ($C=O$, COO^- , NH_3^+) se comporta de forma muito semelhante à dos íons discutidos antes. A Figura 1.2 mostra a interação entre um radical orgânico (ácido) com a água que o circunda, através de ligações de hidrogênio. Por outro lado, a porção apolar das macromoléculas também é capaz de interagir com água. Estas moléculas podem conter porções mais hidrofóbicas ou mais hidrofílicas, estas últimas sendo capazes de orientar moléculas de água. Moléculas de colágeno podem apresentar, em paralelo a suas fibras, água organizada em uma espessura de 10 a 20 Å.

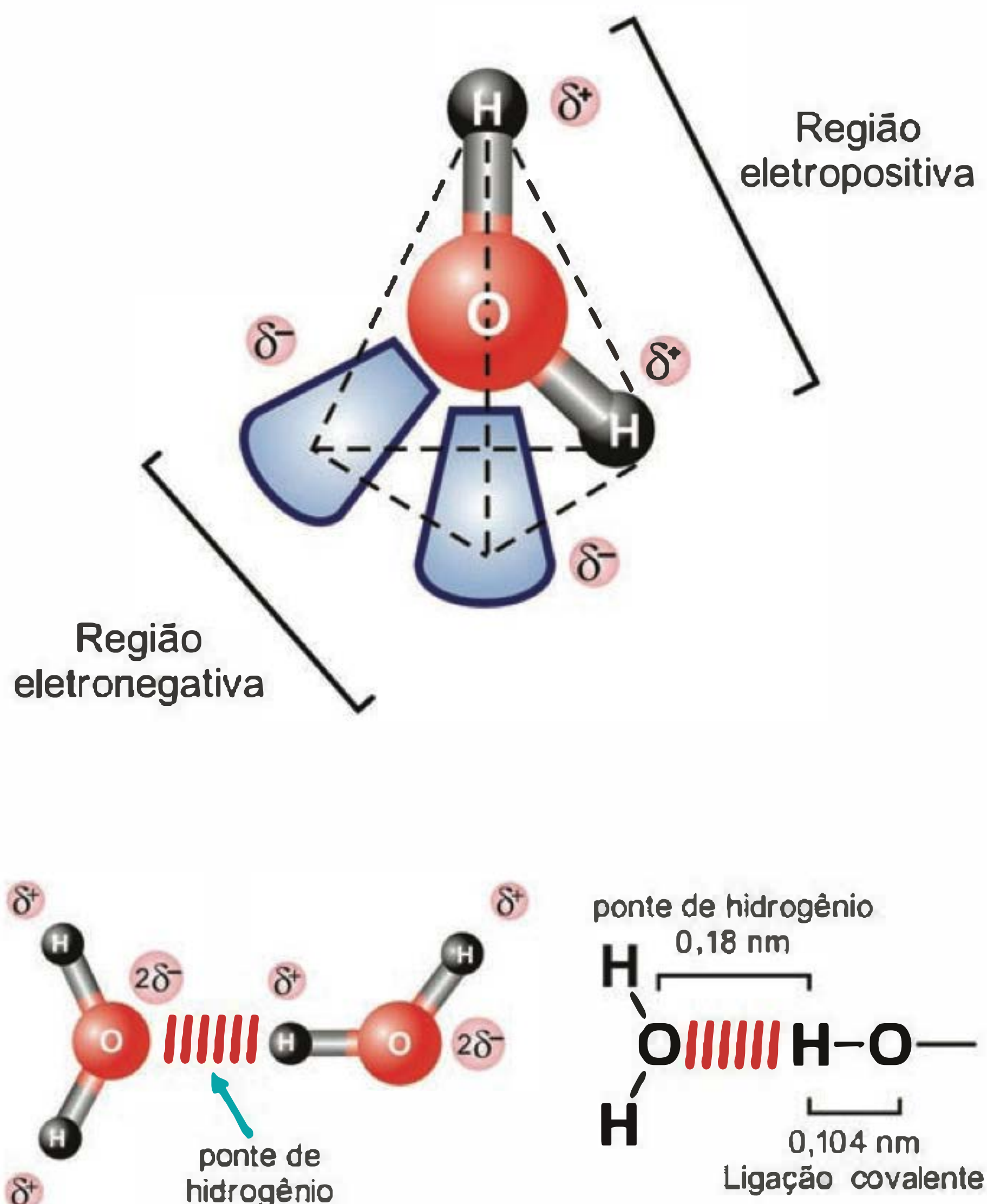


Fig. 1.1 Modelo esquemático da molécula de água, com sua polaridade. δ^+ e δ^- , polaridades positiva e negativa. Na parte inferior da figura mostra-se a ligação de hidrogênio (em vermelho) entre moléculas de água e suas características. Modificado de Alberts e col., 2002.

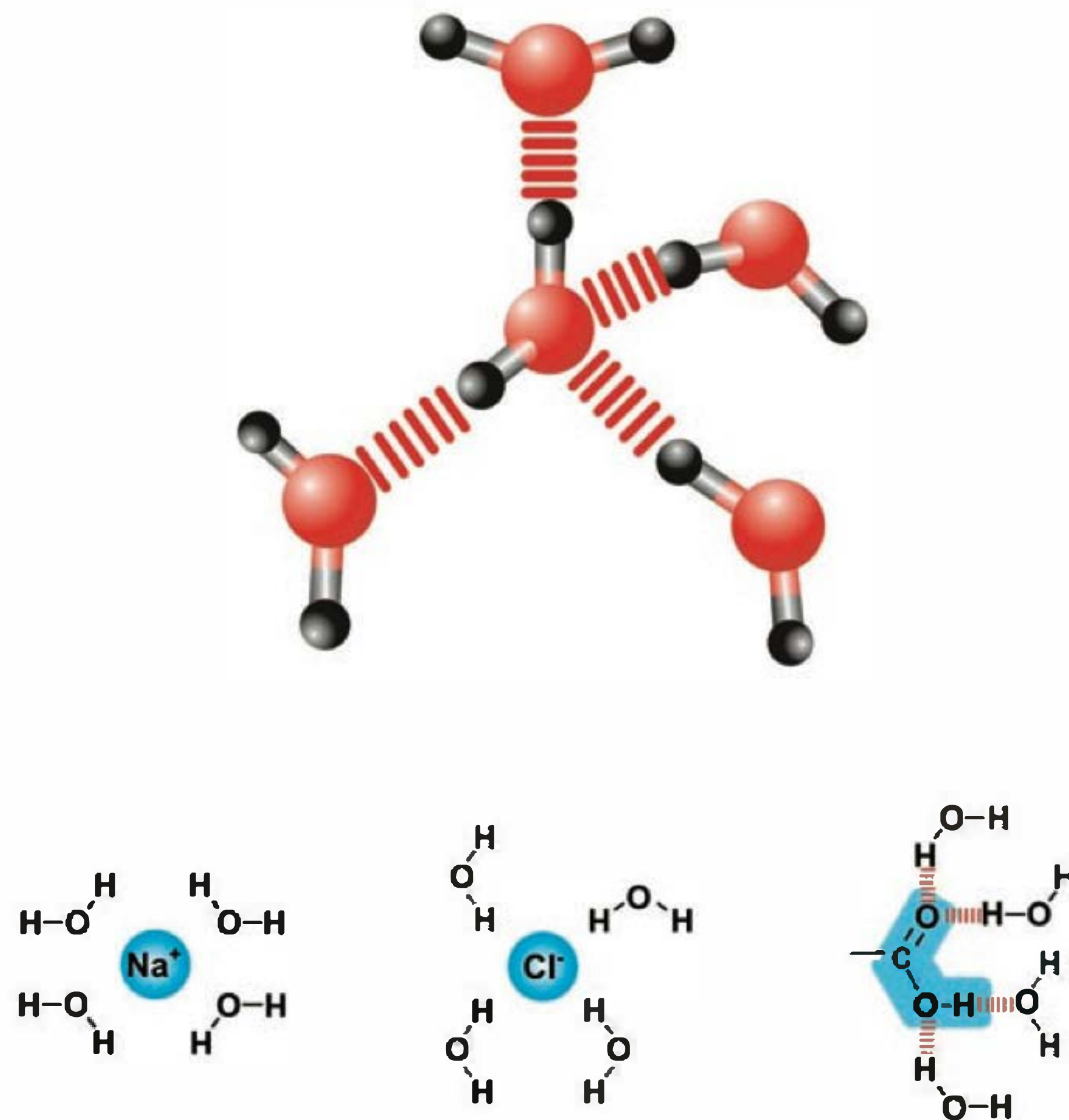


Fig. 1.2 Esquema da coesão entre moléculas de água em solução através de ligações de hidrogênio (parte superior), e papel de íons inorgânicos e orgânicos na orientação de moléculas de água ao seu redor (parte inferior). Modificado de Alberts e col., 2002.

Estado da água nas células

Considerando o grande número e variedade de moléculas presentes em células animais e vegetais, surgiu a hipótese de que a água nestas células poderia estar altamente organizada, ou em forma de gel. No entanto, não é isto o que acontece, e a água intracelular se comporta em sua maior parte como água em solução livre. Isto é observado usando-se a técnica da **ressonância magnética nuclear (NMR)**. A base desta técnica é que qualquer átomo que possua um momento magnético nuclear interage com um campo magnético que lhe é aplicado, em consequência absorvendo radiação eletromagnética a uma frequência que lhe é característica. O hidrogênio tem um momento magnético, e portanto interage com um campo elétrico. Assim, qualquer molécula contendo H vai absorver esta radiação, sendo o sinal correspondente modificado pela capacidade de rotação do átomo de H. Se o H está ligado a uma molécula de água capaz de girar, em solução livre, o sinal medido (absorção da radiação) é um pico estreito, mas se a molécula contendo H está imobilizada, o sinal é mais amplo, menos agudo. Por esta técnica foi possível verificar que somente cerca de 5% da água celular se encontra imobilizada.

Movimento da água no organismo

Nos seres vivos, a água ingerida atinge as regiões mais distantes do ponto de ingestão por meio de dois mecanismos: a convecção e a difusão. Na convecção, a água se move em bloco, juntamente com os outros constituintes do sangue impulsionados pela bomba cardíaca, isto é, temos um movimento de volume.

Em regiões mais periféricas, a água deve atravessar diferentes tipos de membranas. Incluem-se aqui tanto aquelas

que envolvem as células, constituídas por bicamadas lipídicas, como as paredes de capilares, constituídas de uma membrana basal e endotélio capilar, e as epiteliais, que são membranas constituídas por camadas unicelulares de células polarizadas. A estrutura básica das membranas celulares é a bicamada lipídica. É constituída por duas camadas de moléculas lipídicas apostas, com sua cabeça hidrofílica (a molécula de glicerol) dirigida para fora, isto é, para o meio aquoso, e sua cauda constituída de longas cadeias hidrofóbicas, dirigidas para o centro da bicamada (veja Capítulo 3). Moléculas protéicas, que formam canais para a passagem de íons ou transportadores de membrana, estendem-se por toda a espessura da membrana; outras moléculas protéicas, p. ex., enzimas, podem estar parcialmente inseridas ou apostas externamente à bicamada lipídica. De uma maneira geral, não há evidências de **transporte ativo** da água, isto é, diretamente ligado ao metabolismo celular. Ao nível dos capilares, a água experimenta os processos de ultrafiltração e difusão. A **ultrafiltração** é um processo que permite passagem de água e solutos de tamanho molecular pequeno por estruturas microscópicas, descontinuidades ou "poros", movidos por diferença de pressão hidrostática entre a luz capilar e o espaço entre as células, o interstício tecidual. Estes poros não deixam passar macromoléculas (proteínas) nem elementos figurados (glóbulos brancos e vermelhos e plaquetas). Já ao nível das células, a água se move por difusão, tanto através da bicamada lipídica como através de poros bem menores que os dos capilares, os canais de água.

Assim, a **difusão**, a **osmose** e/ou a **pressão hidrostática** é que são capazes de mover água através de membranas de qualquer espécie. A **difusão** depende da diferença de concentração de uma substância entre dois pontos ou atra-

vés de uma membrana, ocorrendo movimento da substância do local de concentração maior para o de concentração menor. **Osmose** é um movimento particular de difusão para a água, que depende de uma diferença de osmolaridade entre dois compartimentos separados por uma membrana, sendo a osmolaridade o somatório das concentrações de todas as moléculas e íons independentes que existam em uma solução aquosa por litro de água. **Osmolalidade** corresponde à concentração por kg de água. Mas continua sendo um movimento de água do local de sua concentração maior para o de sua concentração menor, usando-se o termo osmolaridade simplesmente porque a água é enorme maioria em qualquer solução aquosa. A concentração de NaCl em uma solução como o plasma sanguíneo é de cerca de 0,15 mol por litro, enquanto a concentração de água é de cerca de 55,5 mols por litro (1.000 gramas divididos pelo peso molecular da água, 18).

O movimento de água devido a osmose pode ser contrabalançado por uma pressão hidrostática. A pressão hidrostática que contrabalança determinada diferença de **osmolaridade** através de uma membrana é chamada de **pressão osmótica (Π)**, sendo dada pela equação de **Van't Hoff**:

$$\Pi = RT \cdot \Sigma C \quad (1)$$

em que R é a constante dos gases ($0,082 \text{ atm mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$), T a temperatura absoluta e ΣC o somatório das concentrações das substâncias (moléculas e íons independentes) dissolvidas na solução, somatório esse denominado **osmolaridade**. A Equação 1 é válida para uma situação em que a(s) substância(s) dissolvida(s) não possa(m) atravessar a membrana, isto é, que a membrana seja impermeável a ela(s), o que se denomina **membrana semipermeável**.

Como foi dito, a diferença de osmolaridade entre duas soluções corresponde a uma diferença de concentração de água entre as mesmas. O movimento de água se dá, então, como no caso dos solutos, de um compartimento de concentração de água maior para um de concentração de água menor, ou de um compartimento de osmolaridade ou pressão osmótica menor para um com osmolaridade ou pressão osmótica maior.

O balanço dessas forças através da parede dos capilares sanguíneos é responsável pela nutrição tecidual. As forças descritas são denominadas **forças de Starling**, famoso fisiologista inglês do século 19, e mantêm o equilíbrio do fluido que passa pelos capilares com o líquido que se encontra fora dos capilares e entre as células (líquido intersticial). Este balanço depende do equilíbrio entre a pressão hidrostática interna aos capilares, que impele o fluido para fora destes, e a força osmótica das moléculas que constituem o fluido capilar, que impele o fluido de volta aos capilares. Do lado arterial dos capilares, predomina a pressão hidrostática capilar, levando à **ultrafiltração** de fluido. Do lado venoso, com a pressão hidrostática já mais baixa, predomina a pressão osmótica, levando parte do fluido de volta. Com isto, há trocas de fluido entre capilar e interstício, que permitem a nutrição tecidual. Boa parte das trocas entre capilares e interstício é devida à difusão de substâncias sem movimento de fluido, difusão de nutrientes dos capilares ao interstício e difusão de produtos do metabolismo celular do interstício aos capilares.

A **pressão osmótica efetiva** é característica de uma solução e das substâncias nela dissolvidas, bem como da mem-

brana que separa as soluções. No caso da parede capilar, sua permeabilidade a íons e pequenas moléculas (glicose, aminoácidos) é muito alta, de modo a impedir que esta parede distinga entre estas substâncias e a própria água. Só as moléculas que não podem passar pela parede capilar exercem pressão osmótica, e são principalmente as proteínas do plasma, como albumina e globulina. A pressão osmótica devida a elas é chamada de **pressão coloidosmótica** ou **oncótica**, e é ela que determina uma das forças de Starling, aquela que retém fluido dentro dos capilares. Por isto, a equação de Van't Hoff precisa ser ampliada para a situação mais complexa da maioria das membranas biológicas:

$$\Pi_{\text{efetiva}} = \sigma \cdot RTC \quad (2)$$

isto é, inclui-se o termo σ (sigma, **coeficiente de reflexão**) que varia de 0 a 1.

$\sigma = 0$ corresponde a alta permeabilidade da membrana em relação ao soluto, isto é, apesar de haver determinada concentração de soluto a pressão osmótica efetiva é 0; $\sigma = 1$ corresponde a impermeabilidade total da membrana ao soluto, situação na qual a pressão osmótica é máxima. No caso da parede do capilar, o coeficiente de reflexão é próximo a 1 para proteínas do plasma, e próximo a zero para íons como Na^+ e Cl^- .

Uma solução é chamada de **hipertônica** quando apresenta pressão osmótica efetiva maior que aquela de uma célula viva, p. ex., o glóbulo vermelho, causando sua retração. Uma solução **hipotônica** tem pressão osmótica efetiva menor que a célula, e a célula nela imersa inchará. Veja a discussão sobre a regulação do volume celular mais adiante.

São várias as maneiras pelas quais a água pode passar por membranas biológicas. Pode passar dissolvendo-se na **bicamada lipídica**, o que permite passagem bastante limitada. O mecanismo mais eficiente é a passagem através de **canais para água** (veja adiante). Por fim, foi aventada a possibilidade de **co-transporte** de água com outros solutos, p. ex., glicose, mecanismo controvertido proposto por Zeuthen e Wright, no qual a força motriz é o movimento do soluto que está acoplado à água.

Quanto ao conhecimento da natureza do movimento de água por membranas, o progresso mais importante, desenvolvido em estudos recentes, foi a descoberta de canais de água, as **aquaporinas**, por Peter Agre e colaboradores. Estas aquaporinas são de natureza protéica e sua presença em membranas celulares aumenta acentuadamente sua permeabilidade à água. A aquaporina 1 é comum em células intestinais e renais, particularmente do túbulo proximal, e permite equilíbrio osmótico rápido entre o interior da célula e o meio exterior. A aquaporina 2, por outro lado, é uma molécula que ocorre em vesículas intracelulares de células de **duto coletor renais**, por sua natureza impermeáveis à água. Sob a ação do **hormônio antidiurético (HAD)**, que é liberado da porção caudal da glândula hipófise (**neuro-hipófise**) quando o indivíduo está desidratado, essas vesículas se fundem às membranas apicais dessas células, inserindo aquaporinas nas mesmas, e aumentando marcadamente sua permeabilidade à água. Isto permite reabsorção de água pelos dutos coletores a partir da urina que os percorre, levando à elevação da osmolaridade da urina, e retraindo água no meio interno. É

interessante lembrar, no entanto, que este efeito do HAD não é conhecido no intestino. Mas foi descrito efeito deste hormônio sobre células de um tumor de cólon em cultura (células T84), com características semelhantes àsquelas de células de túbulo renal distal, também em cultura (células MDCK).

Há mais de 10 tipos de aquaporinas já descritas em diferentes células e tecidos, todas sendo canais de água que elevam a permeabilidade de membranas celulares a estas moléculas.

Uma questão importante é o transporte transepitelial de água. Nos epitélios transportadores, as células estão ligadas entre si por estruturas juncionais especializadas que cimentam uma célula à outra, como, p. ex., as **zônulas de oclusão** ou **tight junctions**. Nestes epitélios, um mecanismo adicional de transporte de água ocorre pela via paracelular, entre as células, que pode se tornar importante em epitélios de baixa resistência como o túbulo renal proximal e a mucosa do intestino delgado (jejuno). Um aspecto importante, por outro lado, é a existência de epitélios com permeabilidade extremamente baixa à água, menor que aquela da própria bicamada lipídica, como, p. ex., o ramo ascendente (delgado e grosso) da **alça de Henle** do rim, o que se deve a características ainda pouco conhecidas deste segmento.

COMPARTIMENTOS FLUIDOS DO ORGANISMO

Volume dos compartimentos

Os mecanismos capazes de transferir substâncias através de membranas biológicas têm várias funções importantes para os seres vivos. A mais básica é a de manter a constituição dos principais compartimentos do organismo de forma constante, p. ex., manter as concentrações iônicas e de outras substâncias das células de uma maneira fundamental para a própria vida. Outra função, também da maior importância, é permitir a transferência de íons e outras substâncias através de epitélios, levando à absorção destas substâncias do meio externo (intestino) para o interno (sangue), bem como levando à secreção de substâncias do meio interno através de células glandulares para o meio externo (luz intestinal). Estes últimos mecanismos são essenciais para manter o equilíbrio das concentrações do meio interno através da absorção intestinal, que por sua vez depende de mecanismos secretórios necessários aos processos de digestão, que também têm lugar na luz intestinal. Por outro lado, o transporte de água e solutos através das membranas epiteliais que compõem a unidade funcional do rim, o néfron, também é essencial para a manutenção da constância do meio interno. Estes mecanismos serão discutidos em capítulos posteriores. Discutiremos aqui de que maneira e em que compartimentos se distribuem os principais fluidos do organismo, e qual a sua constituição.

De maneira geral, podemos considerar a existência de dois compartimentos fundamentais: o intracelular e o extracelular. O **compartimento intracelular** não é contínuo, mas subdividido em um enorme número de células individuais, cada uma constituindo uma unidade com um grau considerável de independência. Apesar disto, estas células têm muito em comum, supõe-se devido a sua origem

comum da água dos oceanos primevais, particularmente com base em sua constituição iônica fundamental, rica em potássio e pobre em sódio. Além disso, muitas células também têm semelhanças quanto à presença de certos transportadores de membrana, como a **Na⁺-K⁺ ATPase**, que é responsável pela permuta entre três íons de Na⁺, que saem da célula, em troca por dois de K⁺, que entram na célula, assim sendo responsável pela característica iônica do conteúdo celular em relação a sódio e potássio. Este transportador obtém sua energia de **ATP (adenosina trifosfato)** produzido pelo metabolismo celular. Por outro lado, há grandes diferenças entre células dos diferentes tecidos, como no caso das células musculares, possuidoras de fibrilas musculares que se contraem quando estimuladas; das hepáticas, que apresentam características metabólicas peculiares; das epiteliais, com membranas assimétricas que permitem transporte direcional através de camadas de células; e muitas outras.

O **meio extracelular** também é constituído por alguns subcompartimentos diferentes. Inclui o **fluido intersticial**, situado entre as células dos diferentes tecidos, mas fora dos vasos sanguíneos; o **plasma**, que é a porção fluida do sangue, no qual estão suspensos hemácias, glóbulos brancos e plaquetas; e os **fluidos transcelulares**, separados dos demais por camadas epiteliais, que incluem o fluido, entre outros, existente no sistema digestório, nas cavidades pleural e peritoneal. O volume dos fluidos transcelulares é pequeno, correspondendo a 1 a 3% do peso corporal. O meio extracelular se caracteriza por ter como cátion principal o sódio e como ânion majoritário o cloreto.

Com freqüência é interessante medir o volume dos compartimentos que descrevemos antes. O método mais apropriado para esta medida é o da **diluição**, com base no **volume de distribuição** de determinadas substâncias. O volume de um compartimento pode ser medido a partir do conceito de **concentração**:

$$\text{Concentração} = \text{massa/volume}, \quad C = M/V$$

E portanto,

$$V = M/C$$

em que:

V = volume do compartimento a ser medido

M = massa da substância que foi adicionada ao compartimento, e

C = concentração da substância adicionada que se distribuiu no compartimento.

Podemos iniciar a medida do volume dos compartimentos determinando a **água total** do organismo. Para isto podemos utilizar uma substância que, injetada em um vaso sanguíneo e dissolvendo-se no sangue, vai atingir toda a água do organismo, passando através da parede dos vasos e da membrana celular. Para isto, é necessário usar uma substância de baixo peso molecular e que possa passar através de membranas lipídicas, como a **antipirina**. Ou então uma molécula semelhante à própria água, como a água tritiada (radioativa), **THO**, sendo que o trítio emite radiação beta (elétrons), ou **D₂O**, água com deutério (água pesada), que pode ser medida por espectrometria de massa. Essas moléculas (HTO e D₂O) podem atravessar os canais de água existentes na maioria das membranas celulares, ou

a bicamada lipídica das membranas celulares (antipirina). Com base nessas medidas se obtém a proporção de água de 45 a 75% do peso corpóreo no ser humano. Esta variabilidade depende do teor de gordura do organismo ou tecido estudado, já que o tecido gorduroso é uma fração tecidual muito pobre em água. Assim, mulheres, que possuem em geral uma parcela maior do corpo como gordura, têm proporção menor de água em relação ao peso corpóreo. Ainda, recém-nascidos e infantes de poucos anos de idade têm proporção maior de água, pois seus tecidos são muito ricos em água.

Costuma-se freqüentemente expressar a quantidade de água do organismo em termos de “**peso magro**” (*lean body mass* ou *lean tissue mass*), o que no caso de amostras de tecido pode ser feito por extração de seus lipídios. Pode-se calcular o “peso magro” de um indivíduo com base em sua água total e conhecendo-se a proporção média de água no tecido magro, 0,73 ou 73%:

Peso magro = água total/0,73

A seguir, veremos como obter os volumes dos diversos espaços extracelulares. Para obter o **volume de plasma** (água plasmática), podemos injetar na veia de um indivíduo uma substância que se distribui em toda a árvore circulatória sem sair dos vasos, isto é, que é retida pela parede dos vasos. Para isto, a substância deve ter peso molecular elevado, já que os poros dos capilares sanguíneos são grandes, da ordem de 4 nm (nanômetro = 10⁻⁹ m, ou 40 Ångstroms = 10⁻¹⁰ m) em capilares musculares e 10 nm (100 Å) em capilares do glomérulo renal. Para a medida do volume de plasma têm sido utilizados albumina (PM 66.000) marcada com ¹³¹I (iodo radioativo), denominada **RISA (rádio-iodo-soro-albumina)**, e o **Azul de Evans**, um corante que se liga a albuminas plasmáticas e que por isso é mantido no interior dos vasos. Mesmo assim, pode haver perda (lenta) desses marcadores para fora dos vasos, que se dá de forma exponencial. O volume plasmático (em litros) é de cerca de 4 a 5% do peso corporal (em kg). A partir dele pode-se obter o **volume sanguíneo**, com base no **hematócrito**, que é o volume fracional de glóbulos (vermelhos e brancos) do sangue, pela relação:

Volume de sangue = volume plasmático/Ht

Em que Ht = hematócrito, que tem um valor normal de 0,45 (45%) no humano.

O volume extracelular total pode ser obtido usando-se o volume de distribuição de uma substância que possa sair dos vasos mas não penetrar nas células. Para isto tem-se usado, de acordo com seu volume de distribuição, Na > Cl > SO₄ > tiosulfato > manitol > sacarose > inulina, substâncias estas usadas como isótopos ou incorporando isótopos radioativos (como ¹⁴C). De acordo com esses volumes de distribuição, o do Na é o maior por este íon penetrar nas células, apesar de manter concentração intracelular baixa por ser extrudado das células pela Na⁺-K⁺ ATPase. Por outro lado, moléculas como manitol, sacarose e inulina não penetram nas células e podem mesmo não penetrar, devido ao seu tamanho, em todos os rincões do volume extracelular. Para levar em conta as perdas durante o procedimento, pode-se fazer determinações ao longo do tempo, da concentração sanguínea dessas substâncias e extrapolar de volta ao tempo zero, assim obtendo uma concentração mais condizente com o verdadeiro volume que se quer medir. A inulina e o manitol são muito usados na análise da fração extracelular de tecidos estudados *in vitro*, mas não em organismos vivos, devido a sua grande perda por filtração glomerular. Com base nessas medidas, podemos obter o volume dos demais compartimentos:

Volume intracelular = água total – volume extracelular
Volume de fluido intersticial = volume extracelular – volume plasmático

Desta forma, obtém-se um compartimento intracelular de 30 a 40% do peso corporal, um compartimento extracelular de cerca de 20% do peso corporal, um volume plasmático de 5% e um volume intersticial de 15% do peso corporal.

As células dos vários tecidos não são compartimentos homogêneos. Contêm grande número de **estruturas subcelulares**, que também são delimitadas por membranas lipídicas. As características destas estruturas também se diferenciam conforme os vários tipos de células. O Quadro 1.1 mostra características quantitativas desses compartimentos subcelulares em células hepáticas. Percebe-se que as membranas desses compartimentos têm extensão muito maior que aquela da membrana celular. Por outro lado, células glandulares como as pancreáticas, com elevada atividade

Quadro 1.1 Volumes relativos de compartimentos intracelulares e áreas relativas de membranas em célula hepática de mamífero

Compartimento	% do Volume Total	% da Membrana Total
Membrana plasmática	--	2
Citossol	54	--
Mitocôndria, Membrana externa	--	7
Membrana interna	--	32
RE rugoso	9	35
RE liso e Golgi	6	23
Núcleo	6	0,2
Peroxisomos	1	0,4
Lisossomos	1	0,4
Endossomos	1	0,4

RE: retículo endoplasmático.
Modificado de [1].

de síntese protéica, têm retículo endoplasmático rugoso com área maior, da ordem de 60% da área celular total de membrana, e portanto o volume deste compartimento representa parte significativa do volume celular.

São conhecidas as características dos poros e canais de muitas dessas membranas. Assim, os canais de cloreto da membrana celular externa de miócitos têm diâmetro da ordem de 0,6 nm em estado aberto, enquanto poros da membrana nuclear são muito maiores (8–10 nm), permitindo a saída de nucleotídeos como RNA para o citossol.

Constituição iônica dos compartimentos do organismo

Os fluidos que constituem os diferentes compartimentos do organismo se caracterizam por concentrações iônicas próprias. Neste ponto, é apropriado falar de algumas das medidas de concentração mais usadas. Vamos partir da definição do conceito de concentração:

$$\text{Concentração} = \text{Massa/Volume}$$

Isto é, a relação entre quantidade de soluto por volume de solvente, que no caso biológico é a água. Esta relação pode ser dada como gramas por litro, ou gramas por 100 mL. A **molaridade** é uma medida mais ligada à função da molécula dissolvida e é definida como o número de moléculas-grama do soluto por litro de solução. **Molécula-grama (mol)** é o peso molecular de uma substância em gramas. Por exemplo, o cloreto de sódio, NaCl, tem peso molecular de 58,44, a soma do peso atômico do Na, 23,0, e do Cl, 35,44. Uma solução 1 M de NaCl tem então 58,44 gramas por litro. Um mol de qualquer substância tem sempre o mesmo número de moléculas (ou átomos), o **número de Avogadro** ($6,023 \times 10^{23}$), e pesa mais ou menos somente em função de seu peso molecular e não do número de moléculas presente. O sal NaCl é composto por dois íons, Na^+ e Cl^- , e o peso atômico de Na, em gramas, 23,0 gramas, é chamado de **equivalente**. Uma solução 1 M de NaCl contém então um equivalente de Na (1 Eq) e outro de Cl. A concentração de Na do plasma sanguíneo é de 140 miliequivalentes por litro, 140 mEq/L. No caso do cloreto de cálcio, CaCl_2 , um mol deste sal contém um equivalente de Ca (bivalente) e dois de Cl (monovalente).

A Figura 1.3 mostra os principais componentes dos principais compartimentos fluidos do organismo, incluindo o plasma e o compartimento intracelular. O plasma se distingue do fluido intersticial pela concentração alta (cerca de 70 g/L ou 16 mEq/L) de proteínas, incluindo albumina, globulinas e outras, que são sintetizadas nas células hepáticas. Estas células são irrigadas por **sinusóides**, capilares cuja parede é constituída de endotélio provido de grandes fenestrações, que permitem contato direto entre células hepáticas e sangue, permitindo a secreção das proteínas ao mesmo. As proteínas plasmáticas, no entanto, não podem atravessar a parede de capilares periféricos, e portanto seu nível é muito baixo no fluido intersticial. No fluido extracelular predomina o cátion Na^+ , com concentração de 140–145 mEq/L, e com níveis baixos de K^+ (4 mEq/L), Ca^{2+} (2,4 mEq/L), Mg^{2+} e outros. Em relação aos ânions, predomina o Cl^- , com cerca de 100 a 110 mEq/L, e o bicarbonato, com cerca de 25 mEq/L. Desta forma, a maior parte da osmolaridade do plasma e líquido intersticial é constituída por NaCl (145 mOsm de Na^+ e 110 mOsm de Cl^-), para uma

osmolaridade plasmática total de 290 mOsm. No plasma, devido ao **Equilíbrio de Donnan**, a concentração de ânions difusíveis (principalmente Cl^-) é cerca de 5% menor que no fluido intersticial, e a concentração de cátions difusíveis 5% maior, o que se deve à presença de ânions não-difusíveis no plasma, principalmente as proteínas plasmáticas.

Outro íon de grande importância, apesar de sua baixa concentração nos fluidos biológicos, é o **hidrogênio** (H^+). Devido a sua baixa concentração, esta é medida em uma escala logarítmica, em que:

$$\text{pH} = -\log[\text{H}^+]$$

A neutralidade corresponde a um pH de 7, isto é, concentração de 10^{-7} M. O pH do sangue é levemente alcalino, de em média 7,4 (7,35 a 7,45). A manutenção desta concentração é fundamental para o funcionamento das células vivas, pois a estrutura das proteínas depende muito do pH de seu meio.

O princípio da eletroneutralidade

Em qualquer solução, a concentração total de cargas aniônicas deve ser igual às catiônicas, devido ao princípio da eletroneutralidade: o que existe em solução são sais, e não cátions ou ânions independentemente, apesar de se encontrarem dissociados. Em outras palavras, uma solução não pode ser de *per se* positiva ou negativa, mas um compartimento pode ter um potencial elétrico diferente de outro. Quando dizemos que a luz intestinal é negativa em relação ao sangue ou interstício, isto depende de separação de cargas positivas ou negativas através de membranas, em geral devido a mecanismos de transporte destas membranas. Mas esta diferença de potencial depende de separação de muito poucas cargas, que é infinitesimal em relação à quantidade total de íons presentes, de modo que a eletroneutralidade macroscópica sempre é mantida.

Concentrações iônicas intracelulares

As concentrações intracelulares dos principais íons são mostradas esquematicamente na Figura 1.3. O cátion predominante é o potássio, havendo ainda níveis significantes de Na^+ (10 a 30 mEq/L), e Mg^{2+} . Quanto aos ânions, os mais importantes são os fosfatos, inorgânicos e orgânicos, as proteínas e bicarbonato. Há grande variabilidade dessas concentrações de acordo com o tecido do qual provém a célula em estudo. Assim, células musculares em geral apresentam níveis de sódio mais baixos, da ordem de 10 mEq/L, enquanto em células renais e glandulares o nível de sódio é mais elevado (30 a 40 mEq/L). O fluido intracelular está em equilíbrio osmótico com o meio extracelular, sendo assim, sua osmolaridade é muito semelhante àquela do extracelular. Há uma tendência de o fluido intracelular ser ligeiramente hipertônico em relação ao extracelular, o que vai levar a um turgor (distensão) das células, assim mantendo a forma das mesmas (veja regulação do volume celular, adiante). Por outro lado, o pH intracelular é mais ácido que o extracelular, variando normalmente de 6,9 a 7,4. Estes valores dependem muito da natureza das células, sendo o pH da célula muscular mais próximo de 6,9, enquanto o de células secretoras, particularmente daquelas capazes de secretar ácido, varia entre 7,2 e 7,4 (a extrusão de H^+ da célula tende a elevar seu pH).

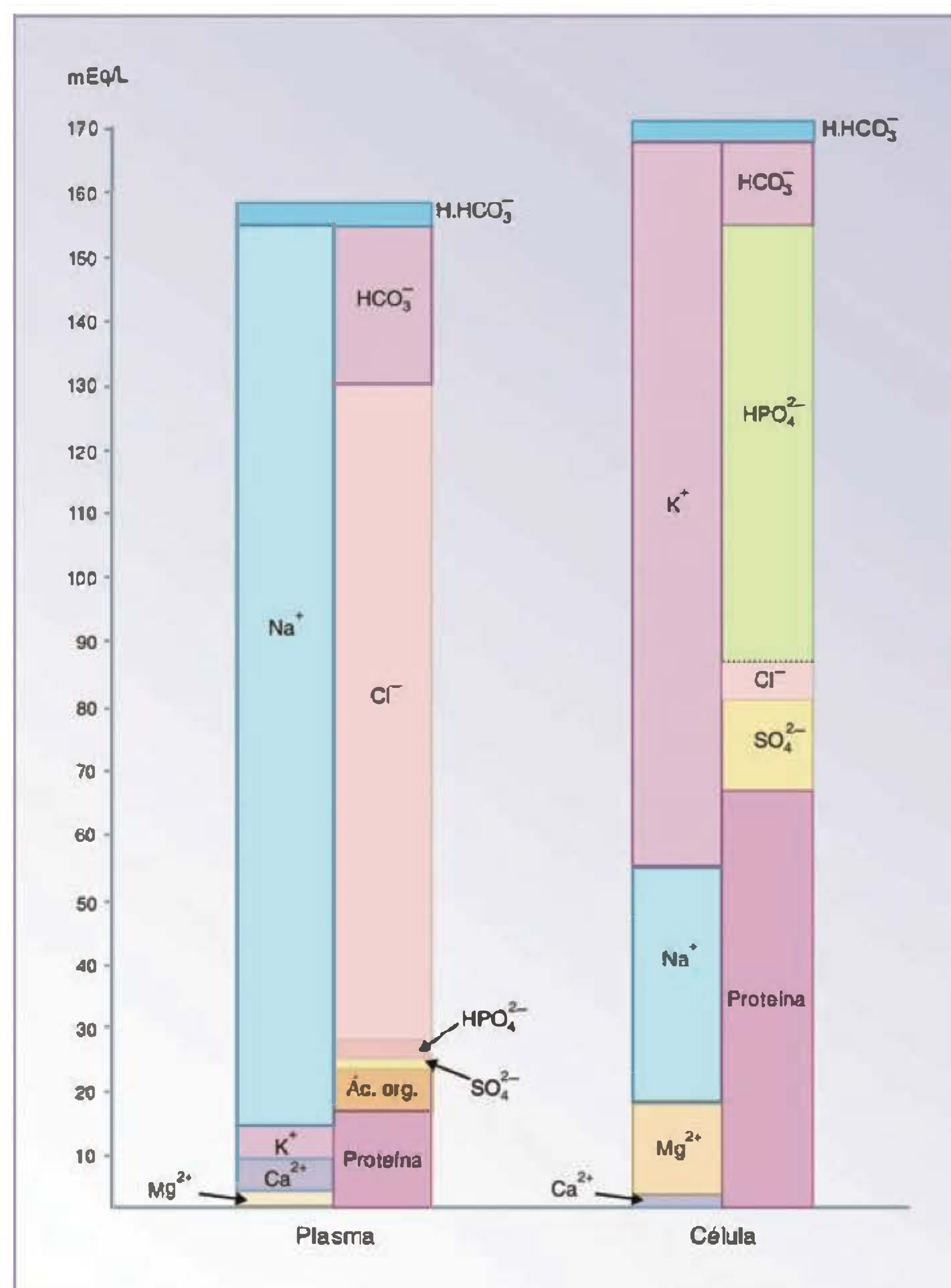
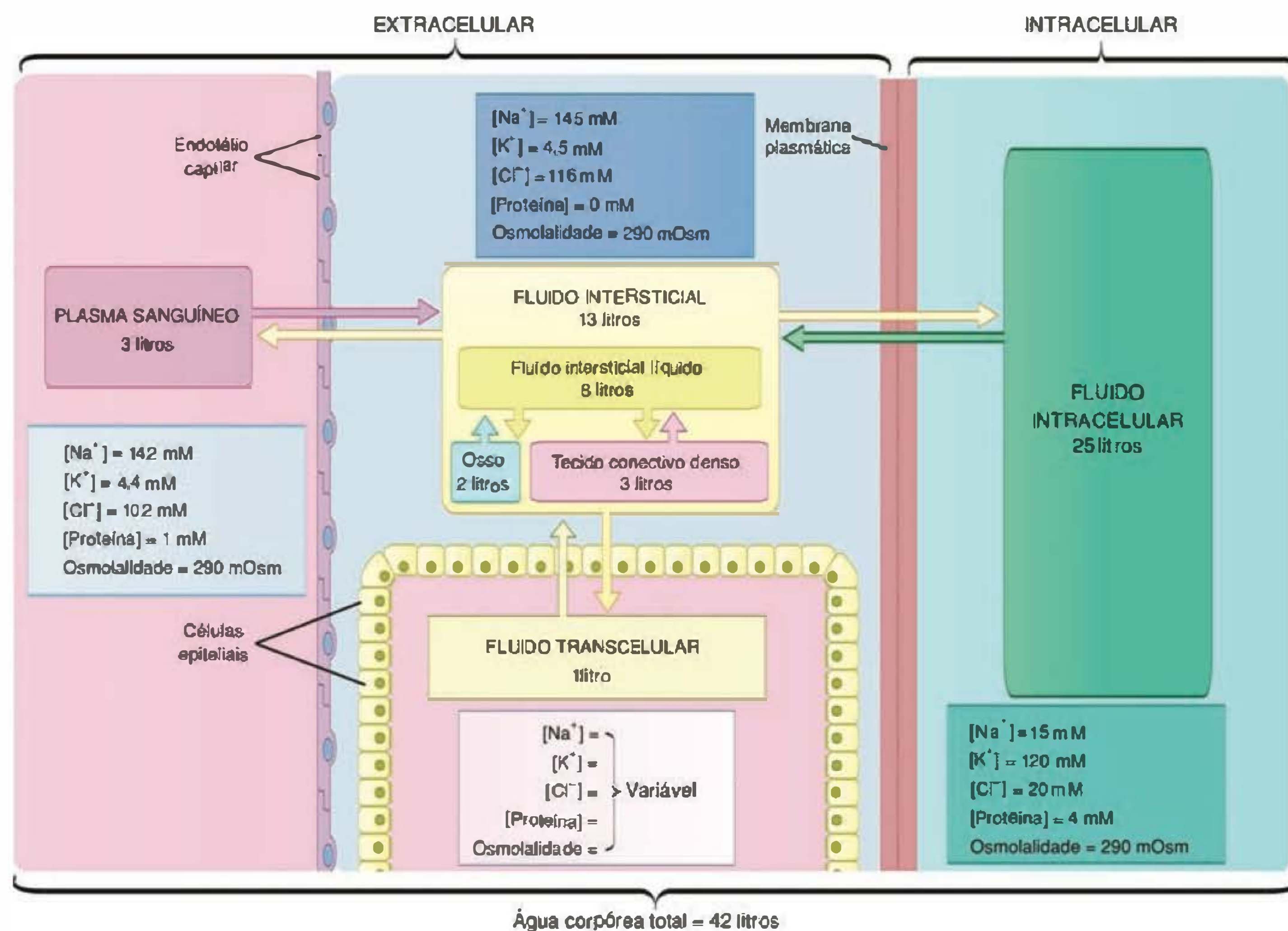


Fig. 1.3 Visão esquemática dos compartimentos do organismo, incluindo seu volume e constituição. Note que cada molécula de proteína pode ter várias cargas negativas, sendo sua concentração em mEq bem maior que aquela em mM. (Figura superior modificada de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 51, Fig. 3.1.)

A determinação das concentrações intracelulares dos mais importantes íons pode ser realizada de várias maneiras. Métodos químicos dependem de análise de amostras de tecido, que deve ser homogeneizado. Uma questão importante nesse caso é que qualquer amostra deste tipo contém uma porção de fluido extracelular que pode contaminar as células, principalmente quando a concentração extracelular é elevada e a intracelular, baixa, como é o caso do sódio. Neste caso, deve-se conhecer a concentração em sódio do meio extracelular, o que é simples, pois basta analisar uma amostra de plasma, mas se necessita também do volume de fluido extracelular deste tecido. Isto se costuma fazer utilizando um marcador de extracelular, como p. ex., a **inulina**, cuja concentração é determinada depois de equilibrado o tecido com esta substância, e depois medindo a quantidade total de inulina na amostra de tecido. Assim, teremos:

$$\text{Volume extracelular} = V_e = \frac{\text{massa de inulina}}{\text{concentração de inulina, } I_n}$$

e

$$\text{massa da substância no extracelular} = \text{massa no tecido todo} = I_n \times V_e$$

Métodos mais diretos dependem, p. ex., do uso de **eletrodos** sensíveis a íons, constituídos de finos tubos de vidro estirados sob calor para obter pontas de menos de 1 μm . A região próxima à ponta é preenchida com **resina de permuta iônica**, sensível de forma específica a determinado íon. Pode-se também utilizar **microscopia de fluorescência** após equilibrar as células do tecido com substância indicadora específica, o que se faz, p. ex., para a medida do pH intracelular.

Os dois tipos de análise descritos, a medida química e aquela por microeletrodos, têm características fundamentais diferentes. Medidas químicas determinam quantidades absolutas de substâncias, independentemente de estarem livres em solução ou ligadas a outras moléculas, isto é, vão nos dar a **concentração** de dada substância. Medidas por microeletrodos, por outro lado, dependem da interação de substâncias ou íons com o microeletrodo, sendo que esta interação será diferente para substâncias em solução aquosa livre ou para o caso de estas substâncias estarem ligadas a outras moléculas. Portanto, o que os microeletrodos medem é a **atividade** de substâncias ou íons. No caso dos íons, a concentrações elevadas dos mesmos (acima de 0,1 M) começa a haver interação entre os íons, e sua atividade neste caso é um pouco menor que sua concentração. O mesmo acontece quando os íons se ligam a outras moléculas, o que ocorre particularmente no caso de proteínas. Conhecendo estas características, foi proposto que muitos íons intracelulares pudessem não estar livres em solução dentro das células. A mesma coisa poderia ocorrer com a própria água, que devido às proteínas celulares poderia estar mais estruturada, oferecendo menos espaço para a solução dos íons. Os dois extremos destas visões são, de um lado, a **teoria iônica** da função de nervos e músculos, em que a origem dos potenciais de ação de nervos e músculos está no movimento livre de íons pelas membranas celulares (teoria de Hodgkin e col.), e do outro a proposta de Ling, admitindo rígida **estruturação de água e íons** dentro das células, com atividade muito baixa destes componentes celulares. As evidências a favor das teorias de Hodgkin e

seus colaboradores são hoje extremamente fortes. Outros métodos, como estudos com NMR (ressonância magnética nuclear, veja anteriormente), confirmaram que o potássio intracelular se comportava praticamente como em solução livre, apesar de haver condutividade deste íon algo menor dentro das células que no meio extracelular.

Outra questão importante relacionada ao compartimento intracelular é sua **heterogeneidade**. Na discussão dos métodos descritos se considera a concentração ou atividade intracelular de íons como um valor homogêneo. Mesmo no caso dos microeletrodos em geral se obtém um valor único, que provavelmente reflete a atividade do **citossol**, que é o subcompartimento celular de maior volume (veja Quadro 1.1). Há alguma evidência a respeito da distribuição heterogênea de íons na célula. No caso do cálcio, foi relatado que a atividade deste íon é maior nas proximidades do **aparelho de Golgi** que no restante do citoplasma, embora seu nível no núcleo seja semelhante ao do citoplasma. O pH em **mitocôndria** é mais alcalino que no citoplasma em geral, devido à extrusão de íons H^+ da mitocôndria, consequência da **fosforilação oxidativa** da membrana mitocondrial interna. A atividade iônica celular, por outro lado, varia muitas vezes com o tempo, como é observado particularmente no caso do cálcio, para o qual têm sido descritas ondas de cálcio, especialmente em células excitáveis. Observaram-se também mudanças do nível intracelular de sódio em nervo e músculo, devidas à entrada de sódio nestas células por elevação da permeabilidade da membrana celular a Na^+ durante o processo da estimulação. De uma maneira geral, pode-se dizer que as variações das concentrações celulares de íons se devem a modificações de seu ritmo de transporte através das membranas celulares.

REGULAÇÃO DO VOLUME CELULAR

O **volume celular** depende do conteúdo de sais, proteínas e outras substâncias das células, e do equilíbrio osmótico entre célula e meio extracelular. Se colocarmos a célula em meio hipotônico, ela inchará, por entrada de água, e pode mesmo romper-se caso a **hipotonicidade** externa seja exagerada (p. ex., água destilada). Em **meio hipertônico**, a célula reduzirá seu volume. No entanto, mantendo a célula por algum tempo nestes meios modificados, a célula retornará gradativamente ao seu volume original, o que é denominado, no caso de soluções hipotônicas, **redução regulatória de volume (RRV)**. Isto é claramente demonstrado na Figura 1.4, que mostra ainda que continuando em meio hipotônico, a célula mantém seu volume até o retorno a meio extracelular normal, situação na qual a variação de volume se inverte, isto é, inicialmente a célula sente a solução normal como hipertônica, reduzindo seu volume, e depois volta gradativamente ao seu volume original. Estudos com inibidores de transporte iônico mostraram que em meio hipotônico vários mecanismos de transporte são ativados de modo a transportar solutos para fora da célula. Este é o caso do co-transportador K/Cl , que elimina KCl da célula, reduzindo a osmolaridade da mesma, e desta forma permite a saída de água e reduz seu volume. Mecanismos em direção oposta são ativados quando se retorna ao meio extracelular normal (que consiste essencialmente em NaCl). Quando a célula

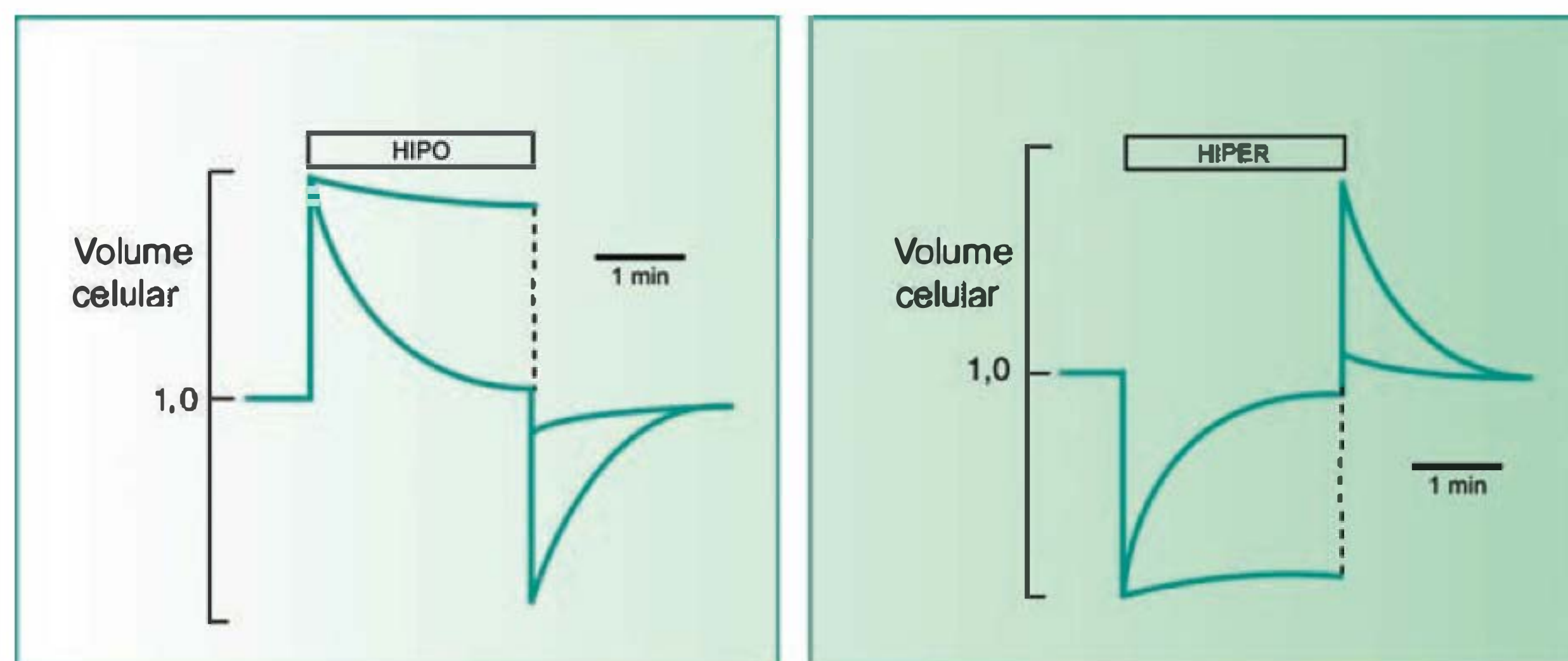


Fig. 1.4 Regulação do volume celular. À esquerda, célula em meio hipotônico, que aumenta rapidamente de volume e em seguida volta mais lentamente ao volume normal (redução regulatória de volume). Retornando à solução isotônica, as variações de volume se invertem. À direita, célula em meio hipertônico, no qual inicialmente há redução rápida de volume, e depois aumento regulatório de volume. Há células em que este aumento não é observado.

é colocada em meio hipertônico ocorrerá saída de água e redução rápida de volume, seguida de entrada de água com retorno ao volume normal (**aumento regulatório de volume, ARV**). Neste caso, o movimento de água (e sal) se dá em direção ao interior da célula. Para isso, são ativados mecanismos como o co-transporte Na/K/2Cl, transportando NaCl e KCl para dentro da célula. No caso do meio hipertônico, nem sempre ocorre uma regulação de volume perfeita, sendo a variação de volume muito retardada ou inexistente em alguns tipos celulares. Em todo caso, percebe-se que as células possuem mecanismos de detecção de modificações de seu volume, bem como mecanismos capazes de manter esse volume na faixa normal.

Esses dados permitem deduzir o que acontecerá quando são **infundidas certas soluções** na veia de um indivíduo. Injetando **água destilada**, o que pode levar à hemólise se for realizado de maneira muito rápida, esta se distribuirá tanto no meio extra como intracelular, já que as membranas celulares e a parede capilar são permeáveis à água. No caso da infusão de **solução de NaCl (fisiológica)**, esta permanecerá no líquido extracelular, causando expansão de seu volume, já que o sódio é em sua maioria mantido fora das células. Por outro lado, infundindo KCl (**manobra extremamente perigosa, pois pode provocar parada cardíaca**), deverá haver aumento principal do fluido intracelular, apesar de haver grande excreção renal deste sal. Se infundirmos uma solução contendo **proteínas** ou então sangue total, estas soluções permanecerão em boa parte dentro dos vasos sanguíneos, já que seu soluto não poderá sair dos vasos, constituindo o melhor meio de recuperar a situação fisiológica após **hemorragia** (perda de sangue).

Hemólise e anemia hemolítica

Em condições fisiológicas, a pressão osmótica do interior e do exterior das **hemácias** (glóbulos vermelhos) é aproximadamente igual, isto é, a concentração total de solutos impermeantes ou pouco permeantes em relação à membrana celular, na hemácia e no plasma sanguíneo, é muito semelhante, levando à forma bicôncava destas células. Esta forma permite que em

meios levemente hipotônicos as células aumentem um pouco seu volume, e em meios levemente hipertônicos o reduzam, sem afetar a integridade estrutural da hemácia. Se transferirmos uma suspensão de hemácias para soluções de osmolaridade diferente daquela do plasma, as hemácias vão sofrer alterações de volume (veja Figura 1.5). Portanto, uma hemácia pode ser considerada como um “osmômetro natural”. Como no plasma temos uma solução majoritariamente constituída por Na e Cl, portanto equivalente a uma solução 145 mM de NaCl, poderemos usar esta solução como modelo de meio isotônico, no qual não haverá modificação do volume das hemácias. Em solução 100 mM de NaCl, que é hipotônica ao plasma, a hemácia inchará, atingindo novo equilíbrio osmótico com volume maior que o original, mas mantém ainda sua integridade, isto é, não se rompe. No entanto, transferindo outro conjunto de hemácias para uma solução de NaCl 50 mM, haverá inchamento ainda maior das células, levando a sua ruptura. Nesta situação, a **hemoglobina** e outros componentes da hemácia se dissolverão na solução, que se tornará transparente, ao contrário da suspensão original, que é turva devido à dispersão da luz nas hemácias. Esta situação é denominada **hemólise**, isto é, lise das hemácias. Por outro lado, em uma solução hipertônica, p. ex., em NaCl 250 mM, as hemácias perderão água e murcharão.

Em outro experimento, equilibramos as hemácias com soluções com diferentes concentrações de uréia. Esta substância é capaz de atravessar a membrana da hemácia com facilidade bem maior que o NaCl. Assim, ela tem um sigma = 0,3 a 0,5, ao contrário do valor próximo a 1,0 do NaCl. Neste experimento, observamos o seguinte:

1 – Na solução isosmótica de uréia, de 300 mOsm, as células incham até romper, ocorrendo hemólise.

2 – Em uma solução hiperosmótica de uréia, de 900 mOsm, as células murcham inicialmente, mas em seguida voltam ao volume inicial e depois incham até hemolisar.

Estas observações podem ser interpretadas da seguinte forma:

Na solução de uréia 300 mOsm a osmolaridade da uréia é igual àquela do interior da hemácia. No entanto, como

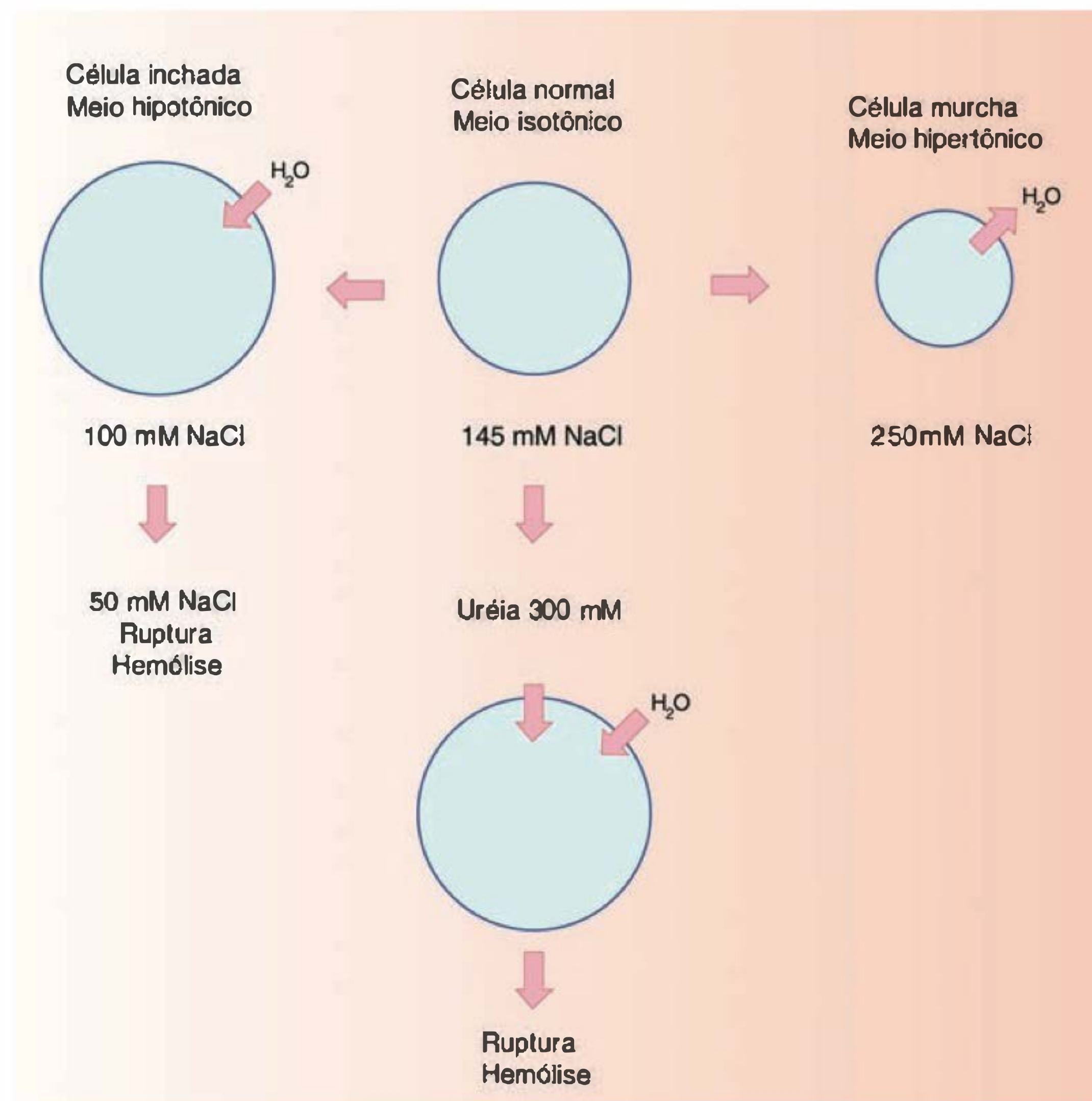


Fig. 1.5 Volume de hemácias submetidas a meios de diferentes osmolaridades e ao efeito de solução de uréia.

a uréia é capaz de penetrar na hemácia, ela acaba levando água consigo, aumentando o volume da célula e causando hemólise. Em outras palavras, a membrana, por não ser capaz de distinguir entre água e uréia do ponto de vista de sua permeabilidade a estas substâncias, se comporta como se estivesse em uma solução hipotônica. A conclusão é que a solução de uréia 300 mOsm é isosmótica ao conteúdo celular, mas é hipotônica: a pressão osmótica (Π) da célula é maior que a externa, levando à distensão da membrana e a sua ruptura (veja Equação 2).

No caso da solução de uréia 900 mOsm, a osmolaridade da solução é maior que a da célula, e em um primeiro momento a sua pressão osmótica também é maior, causando fluxo de água para fora e causando murchamento da hemácia. Em seguida, no entanto, a uréia começa a penetrar na célula, é seguida por água, e acaba distendendo a célula e levando também a sua hemólise.

A **anemia hemolítica** é uma doença na qual ocorre hemólise em proporções maiores que o normal. Sempre há um certo *turnover* de hemácias, que têm um período de vida limitado e ao morrer são lisadas. Mas na anemia hemolítica a causa da hemólise é diferente daquela discutida anteriormente, isto é, esta doença não é devida a mudanças da osmolaridade ou tonicidade do meio, mas a uma fragilidade elevada dos glóbulos vermelhos. Normalmente, a vida das hemácias é de cerca de 4 meses antes de serem destruídas. Em anemias hemolíticas a vida das hemácias pode ser muito mais curta, da ordem de 10 a 20 dias. A consequência é que a produção de novas hemácias pela medula óssea,

que depende do hormônio **eritropoietina**, de origem renal, não é capaz de manter o ritmo de sua destruição, e ocorre um déficit destes glóbulos, o que se denomina anemia. Em consequência, o transporte de oxigênio dos pulmões aos tecidos, ligado à **hemoglobina**, molécula protéica contendo ferro, é deficiente, e o indivíduo se apresenta pálido e sofre de fraqueza, cansaço e falta de ar.

Há muitas causas de anemia hemolítica, algumas devidas a drogas ou a ataques do sistema de defesa imunológico contra as células do próprio organismo (formas auto-imunes). Uma forma de grande interesse é a **anemia falciforme**, doença de origem genética predominante em pessoas de origem africana. Neste caso, os genes responsáveis pela produção da hemoglobina normal (HbA) estão modificados e se produz outra forma de hemoglobina, a HbS. A presença desta modifica a própria estrutura da hemácia, que se deforma e adquire conformação em foice ou semilua, daí provindo o nome de anemia falciforme. Em consequência, a função da hemácia é prejudicada, e ela apresenta grande fragilidade, sendo destruída mais rapidamente que o normal, ocorrendo assim hemólise intravascular e anemia acentuada.

LEITURA ADICIONAL

1. Agre P, Preston GM, Smith BL, Jung JS, Raina S, Moon C, Guggino WB, Nielsen S. Aquaporin CHIP: The archetypal molecular water channel. *Am. J. Physiol. Renal, Fluid Electrolyte Physiol.* 265:F463-F476, 1993.

2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Compartimentos intracelulares e endereçamento de proteínas. Cap. 12. In: *Biologia Molecular da Célula* (trad.), 4 ed., Porto Alegre: Artmed Editora, 2002, pp. 659-710.
3. Lang F, Busch GL, Volkl H. The diversity of volume regulatory mechanisms. *Cell Physiol. Biochem.* 8:1-45, 1998.
4. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol. Rev.* 82:205-244, 2002.
5. Reuss L. General principles of water transport. Chap. 13. In: *The Kidney, Physiology and Pathophysiology*, 1 ed., edited by Seldin DW, Giebisch G, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, pp. 321-340.

CAPÍTULO 2

MEMBRANA CELULAR

Fernando Abdulkader

Membrana celular

Os lipídios da membrana formam uma bicamada impermeável às substâncias solúveis em água – a membrana como barreira

Quais são os lipídios presentes na membrana?

Qual é o papel da água para a estrutura das membranas?

As proteínas da membrana apresentam regiões hidrofóbicas e hidrofílicas que interagem com os lipídios e a água

Funções das proteínas de membrana – a membrana como entreposto

Todas as membranas são iguais?

A membrana plasmática não é a única membrana da célula

As propriedades elétricas da membrana celular

MEMBRANA CELULAR

Uma característica comum a todos os sistemas biológicos – sejam eles seres procariotos ou eucariotos, unicelulares ou pluricelulares – é a presença de uma membrana que define os limites do que é a célula, e a separa do meio em que ela se encontra: o ambiente, no caso dos seres unicelulares, ou o meio extracelular, no caso dos pluricelulares. Essa membrana é chamada de **membrana celular** ou **membrana plasmática**. Ao definir os limites da célula, a membrana a define como unidade fundamental da vida, pois delimita esta que é o menor sistema biológico capaz de se replicar e cuja composição é mantida aproximadamente constante à custa do consumo de energia química.

Dessa forma, a membrana celular pode ser compreendida como a “fronteira” da célula e, como tal, constitui uma “barreira” para a passagem de substâncias entre o interior e o exterior da célula. Por outro lado, a membrana também permite o intercâmbio **seletivo** de substâncias entre a célula e o meio extracelular, atuando nessa analogia da fronteira como o “entreposto comercial” entre a célula e o meio. Sendo

assim, podemos considerar que a principal função da membrana celular é a de *barreira seletiva para o transporte de substâncias entre o citoplasma e o meio extracelular*.

No caso dos organismos pluricelulares, a *membrana plasmática também é uma região de troca de informações entre células*. Nesses organismos, como é o caso do ser humano, certas substâncias secretadas por células – coletivamente chamadas de **mediadores químicos** – podem se ligar aos seus **receptores**, que são proteínas específicas para cada mediador localizadas em outras células. Em grande parte dos casos, os receptores são encontrados na membrana plasmática. A ligação dos mediadores químicos aos seus receptores específicos sinaliza para modificações na função das células, constituindo assim a base da ação conjunta dos diversos tecidos para a manutenção da homeostase.

Essas funções da membrana derivam da sua composição química e de como esses componentes se encontram nela distribuídos. As membranas biológicas são compostas basicamente de lipídios e proteínas. A seguir discutiremos como essas classes de substâncias contribuem para a estrutura e, portanto, para a função das membranas.

Os lipídios da membrana formam uma bicamada impermeável às substâncias solúveis em água – a membrana como barreira

Lipídio é o nome dado a substâncias orgânicas de origem biológica cuja característica principal é o fato de serem *insolúveis em água*. Essa definição abrange várias classes de substâncias que, por vezes, não compartilham semelhança quanto à estrutura química. O termo **lipídio** vem da palavra grega que significa “gordura”. Como sabemos, as gorduras são materiais de origem biológica que não se dissolvem na água. Assim, podemos dizer que o termo científico genérico para as moléculas que compõem as gorduras é lipídio.

Quais são os lipídios presentes na membrana?

Dentre os diversos tipos de substâncias que constituem os lipídios, aquelas encontradas na membrana dos euca-

Quadro 2.1 Indo um pouco mais além com os lipídios

A bicamada lipídica não é a única estrutura possível que os lipídios podem adotar num meio aquoso. Dependendo da geometria do lipídio, este pode assumir uma estrutura esférica em que a superfície voltada para a água é composta de regiões polares, enquanto o seu interior é preenchido por caudas apolares. Essa estrutura é denominada **micela**, e os

sais de ácidos graxos são compostos que geralmente assumem essa estrutura em meio aquoso. Os sais de ácidos graxos são os principais constituintes dos sabões e, por terem essa característica anfifílica, conseguem solubilizar no interior das suas micelas resíduos gordurosos insolúveis em água. Isso é a base de sua ação detergente (Figura A).

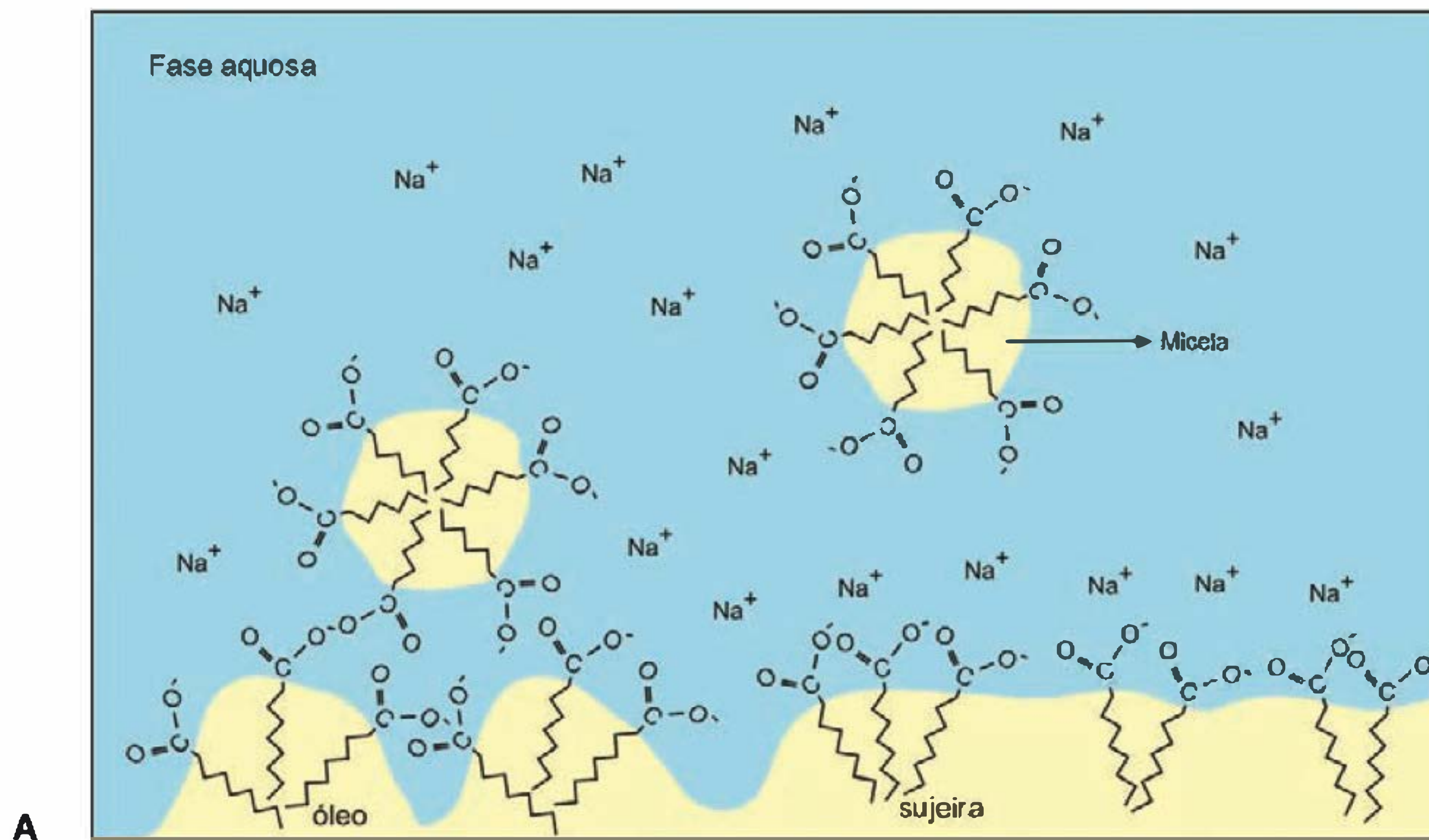


Fig. A Os sais de ácidos graxos formam micelas, que são arranjos esféricos de ânions de ácidos graxos. As micelas são a base da ação detergente dos sabões. No esquema, a sujeira gordurosa está representada em amarelo.

Essas gorduras removidas pelos detergentes são normalmente lipídios mais complexos do que os que discutimos até agora, como os triacilgliceróis (formados pela ligação de três ácidos graxos com uma molécula de glicerol) ou os ésteres de colesterol (colesterol ligado a um ácido graxo

– geralmente ao ácido oléico). Os triacilgliceróis (Figura B) são uma forma importante de estocagem de lipídios de que o organismo dispõe, sendo principalmente produzidos e acumulados no tecido adiposo.

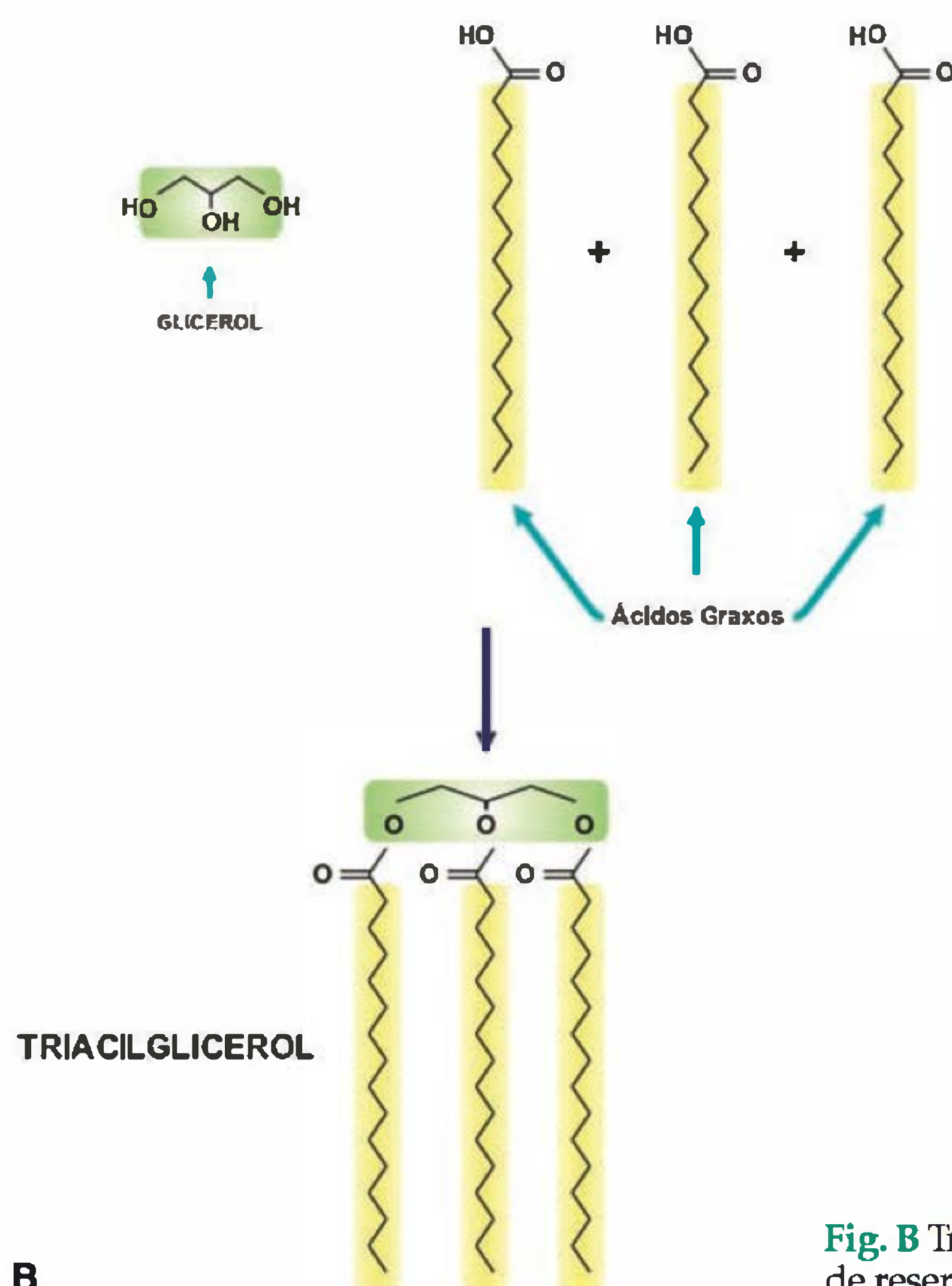


Fig. B Triacilglicerol – um lipídio de reserva energética.

(continua)

Quadro 2.1 Indo um pouco mais além com os lipídios (continuação)

Outro arranjo de lipídios comumente observado que decorre do efeito hidrofóbico aparece na interface entre o ar e a água. Os lipídios têm sua porção apolar repelida pela água, que fica voltada para o ar, enquanto a porção polar fica na superfície do líquido, voltada para o meio aquoso. Essa estrutura dos lipídios é denominada **monocamada**. A formação

dessas monocamadas é particularmente importante no epitélio pulmonar, pois a presença dos grupos polares de fosfolipídios na interface ar-água reduz a tensão superficial do líquido que banha a superfície dos alvéolos, o que contribui para que os alvéolos não colabem (Figura C).

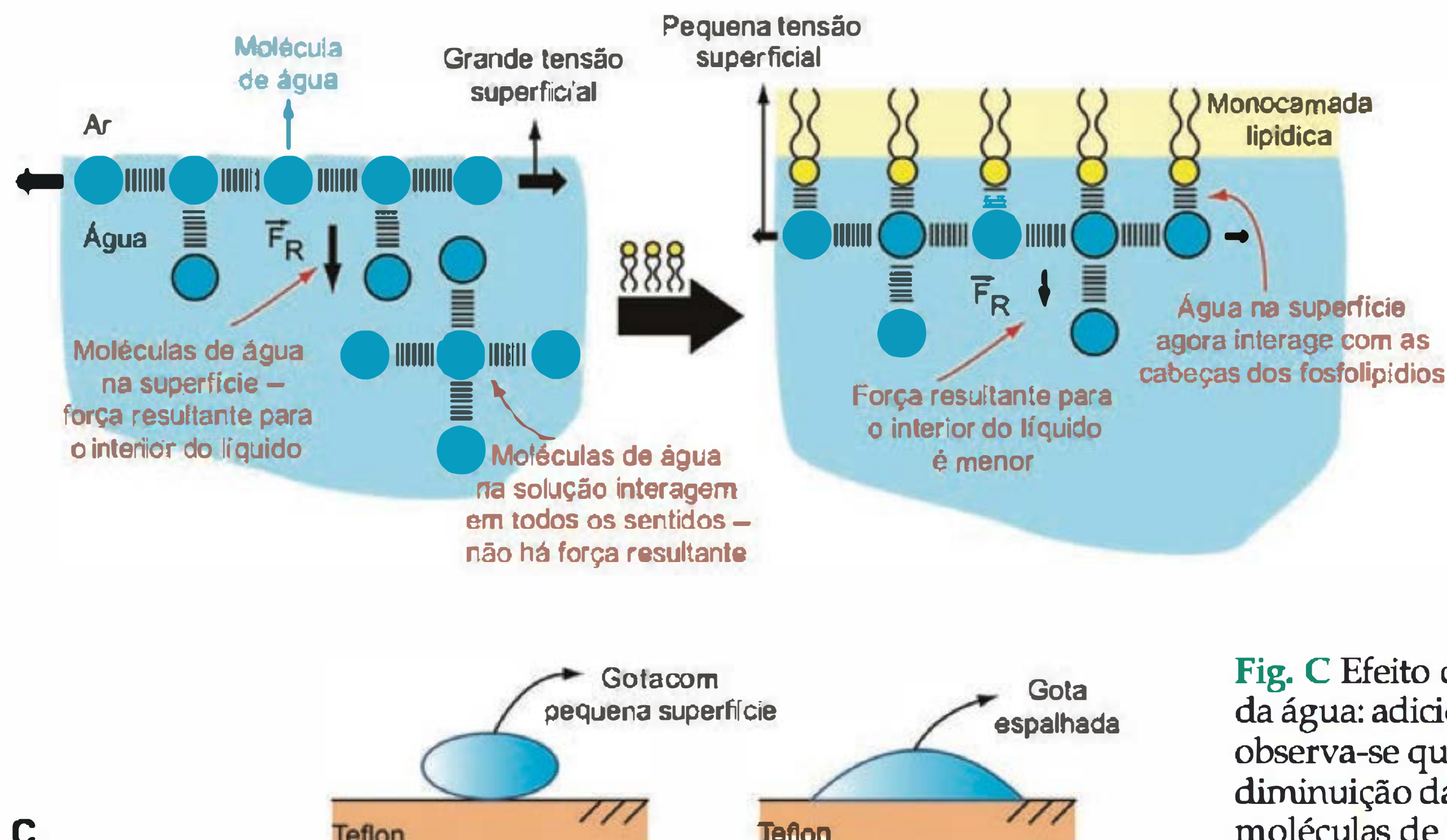


Fig. C Efeito dos fosfolipídios sobre a tensão superficial da água: adicionando-se fosfolipídio a uma gota de água, observa-se que esta se espalha. Isto é explicado por uma diminuição da resultante das forças de interação entre as moléculas de água na superfície da gota.

riotos pertencem basicamente a duas classes de substâncias orgânicas: os **fosfolipídios** e os **esteróides**, embora também existam na membrana outros tipos de lipídios, como os **glicolipídios**, presentes em menores quantidades. Outras classes de lipídios são apresentadas no Quadro 2.1.

Os fosfolipídios são moléculas grandes e alongadas, com uma grande região apolar, que responde pela maior parte da molécula, e uma pequena região polar numa das suas extremidades (Figura 2.1A). A região apolar é constituída por duas cadeias longas, compostas por átomos de carbono e hidrogênio, enquanto a região polar apresenta um grupo fosfato, geralmente ligado a um álcool. Substâncias que apresentam regiões polares e apolares são denominadas **anfifílicas** (anfi = ambos, fílico = gostar de).

Na maioria dos fosfolipídios, chamados de **glicero-fosfolipídios**, essas regiões apolar e polar estão ligadas através de uma molécula de **glicerol**, e as cadeias longas apolares são formadas por **ácidos graxos** (Figura 2.1B). Já nos **esfingolipídios**, cujos principais representantes são as **esfingomielinas** e as **ceramidas**, a estrutura é bastante semelhante à dos glicero-fosfolipídios, mas há algumas diferenças, pois a conexão entre a região polar e a apolar não ocorre através de uma molécula de glicerol, mas sim de uma molécula de **esfingosina**, que na sua estrutura já traz uma cadeia apolar longa (Figura 2.1C). A diferença entre as ceramidas e as esfingomielinas reside no fato de

que, nas ceramidas, o primeiro carbono do esqueleto de glicerol encontra-se ligado a um grupo OH, em vez do grupo fosfato ligado à colina encontrado nas esfingomielinas.

Entre os esteróides ou esteróis, o **colesterol** é o principal representante desta classe de compostos encontrado nas células de mamíferos. O colesterol, assim como os fosfolipídios, também tem uma estrutura aproximadamente alongada, com uma grande porção apolar e uma pequena extremidade polar. No entanto, a sua região apolar é composta por uma série de anéis de carbono, conferindo à molécula uma rigidez muito maior se comparada aos fosfolipídios. Por sua vez, a região polar do colesterol corresponde a um grupo OH (Figura 2.1D). O que caracteriza uma dada substância como um esteróide é justamente a presença desse arranjo característico de anéis carbônicos encontrado também no colesterol. Diversas substâncias de interesse biológico são esteróides, muitas delas sintetizadas a partir do colesterol. Exemplos de esteróides importantes são hormônios como a aldosterona e o cortisol, fármacos como a digoxina e esteróides encontrados em plantas (esqualeno) e em fungos (ergosterol).

Mas qual é a importância de se saber que os lipídios presentes nas membranas biológicas têm essa característica de apresentarem uma grande região apolar e uma pequena porção polar? Aqui entra mais um personagem, além dos lipídios, com um papel fundamental para a organização estrutural da membrana: a água.

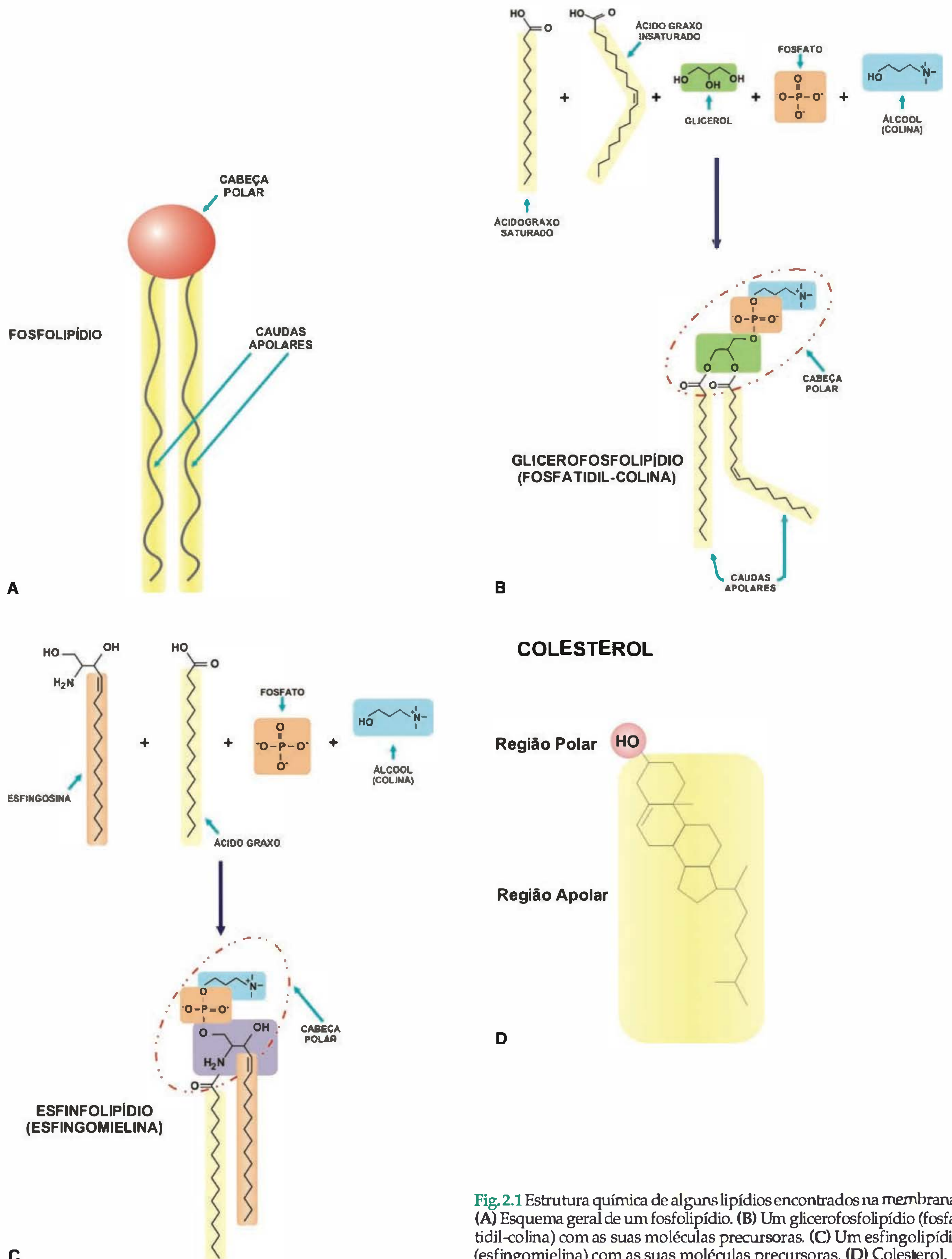


Fig. 2.1 Estrutura química de alguns lipídios encontrados na membrana. (A) Esquema geral de um fosfolipídio. (B) Um glicerofosfolipídio (fosfatidil-colina) com as suas moléculas precursoras. (C) Um esfingolipídio (esfingomielina) com as suas moléculas precursoras. (D) Colesterol.

Qual é o papel da água para a estrutura das membranas?

A água (H_2O) é uma molécula bastante polar, onde os pares de elétrons das suas ligações covalentes podem ser encontrados com maior probabilidade próximos ao oxigênio do que próximos aos dois átomos de hidrogênio (Figura 2.2A). Isso ocorre porque o átomo de oxigênio tem uma afinidade maior por elétrons do que os átomos de hidrogênio, ou seja, o oxigênio é mais eletronegativo que o hidrogênio.¹

¹Mais rigorosamente, a água é um quadrupolo, mas o dipolo é uma aproximação bastante razoável.

Assim, na molécula de água, existe uma região relativamente negativa (o átomo de oxigênio) e uma região relativamente positiva (os átomos de hidrogênio). Diz-se, portanto, que a água é um **dipolo**.

Se a molécula de água é um dipolo, esses dipolos interagem entre si, sendo que a região mais positiva de uma molécula é atraída pela região mais negativa de outra (Figura 2.2B). A interação entre um átomo de hidrogênio de uma molécula de água com o átomo de oxigênio de outra é tão forte que a sua energia corresponde a aproximadamente 6% da energia armazenada numa ligação covalente. Essa porcentagem de energia pode parecer pequena, mas ela é muito grande se comparada a outros tipos de interação entre moléculas. Por isso, tal interação observada na água recebe

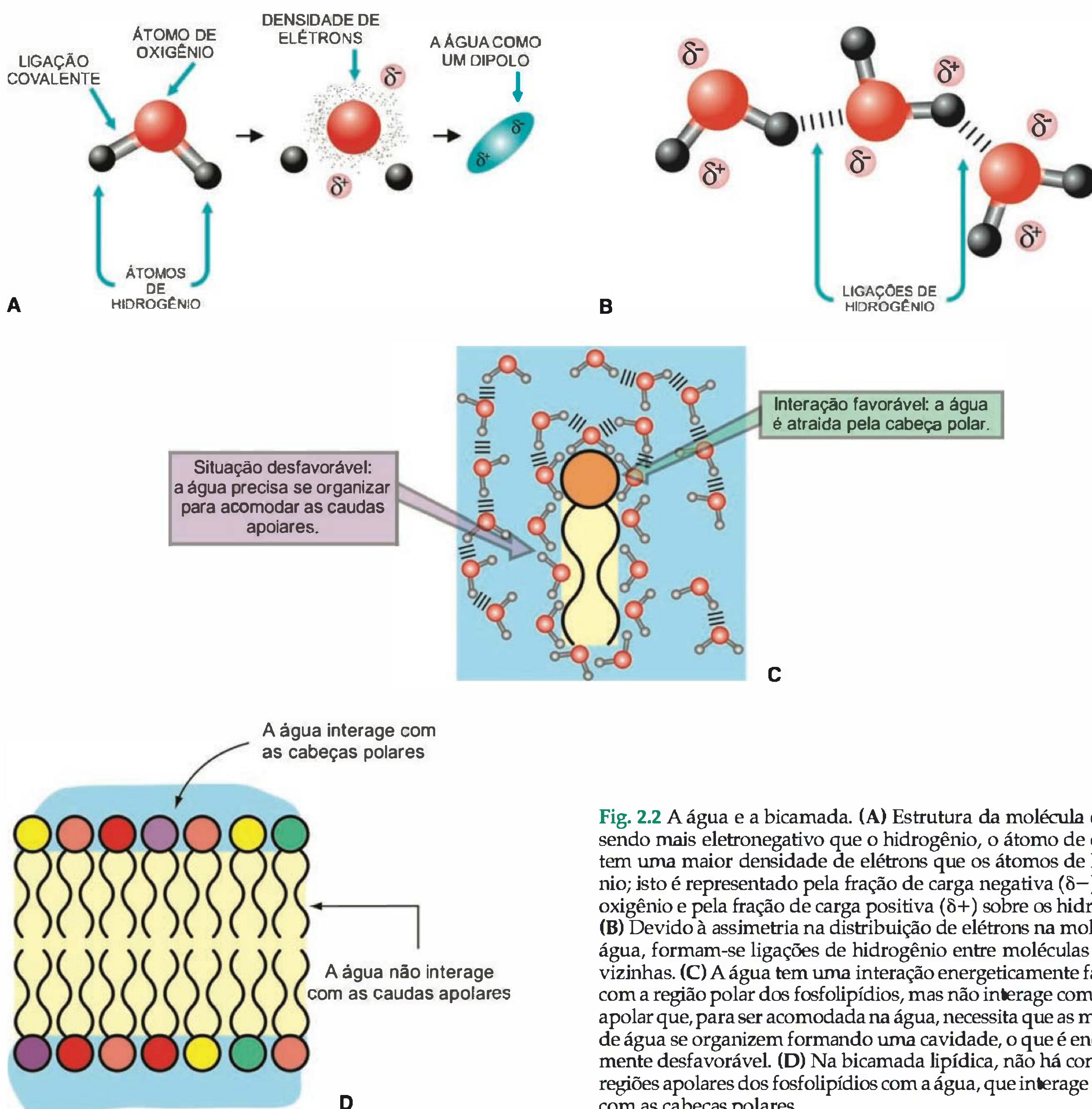


Fig. 2.2 A água e a bicamada. (A) Estrutura da molécula de água: sendo mais eletronegativo que o hidrogênio, o átomo de oxigênio tem uma maior densidade de elétrons que os átomos de hidrogênio; isto é representado pela fração de carga negativa (δ^-) sobre o oxigênio e pela fração de carga positiva (δ^+) sobre os hidrogênios. (B) Devido à assimetria na distribuição de elétrons na molécula de água, formam-se ligações de hidrogênio entre moléculas de água vizinhas. (C) A água tem uma interação energeticamente favorável com a região polar dos fosfolipídios, mas não interage com a região apolar que, para ser acomodada na água, necessita que as moléculas de água se organizem formando uma cavidade, o que é energeticamente desfavorável. (D) Na bicamada lipídica, não há contato das regiões apolares dos fosfolipídios com a água, que interage somente com as cabeças polares.

um nome específico: **ligação de hidrogênio** ou **ponte de hidrogênio**.²

Portanto, para que uma substância se dissolva na água é necessário que, no cômputo energético final, a energia liberada pela interação da substância com as moléculas de água compense a diminuição do número total de pontes de hidrogênio entre as moléculas de água. Numa linguagem mais simples, mas pouco exata, para que uma substância se dissolva em água é preciso que as moléculas de água e as do soluto “prefiram” interagir umas com as outras do que interagir entre si mesmas. Por isso, as substâncias que são solúveis em água têm características predominantemente **polares**, ainda que moléculas apolares pequenas (como o O_2 e o CO_2) também sejam relativamente hidrossolúveis. Íons, devido às suas cargas que atraem os dipolos de água, também tendem a ser bastante hidrossolúveis. Substâncias pelas quais a água tem afinidade são chamadas de **substâncias hidrofílicas**.

Vamos considerar, então, o que ocorre com os fosfolípidios quando colocados em um meio aquoso. As suas cadeias longas de átomos de carbono são apolares, pois não há diferença de eletronegatividade entre os átomos de carbono. Dessa forma, não há interação dessas regiões com a água. Por outro lado, para que a água acomode essa grande região apolar, as moléculas de água precisam se organizar formando uma cavidade, o que energeticamente é bastante desfavorável. Porém, se consideramos a pequena extremidade polar dos fosfolipídios, temos aí uma região com a qual a água interage favoravelmente (Figura 2.2C).

A tendência, portanto, é que as moléculas de água interajam com a extremidade polar, mas evitem qualquer contato com a grande porção apolar dos fosfolipídios. Isso é conseguido pois os fosfolipídios são organizados, por ação da repulsão da água pelas regiões apolares, em uma estrutura denominada **bicamada lipídica** (Figura 2.2D). Na bicamada lipídica, existem duas camadas de fosfolipídios, cada uma constituída por uma sucessão de moléculas de fosfolipídios justapostas. As duas camadas (ou **hemifolhetos**) estão arrançadas de tal forma que as extremidades polares dos fosfolipídios ficam voltadas para o meio aquoso, enquanto as porções apolares são excluídas de qualquer contato com a água, formando o interior da bicamada. Assim, o interior da bicamada é um meio dito **hidrofóbico**, pelo qual a água, íons e outras moléculas polares dificilmente podem passar, constituindo uma barreira para o transporte dessas substâncias.³

Nas membranas biológicas, os lipídios também formam bicamadas lipídicas e, naquelas em que o colesterol está presente, este se encontra disperso entre as moléculas de fosfolipídios com o seu grupo polar OH^- voltado para o meio aquoso.

²As pontes de hidrogênio não são uma propriedade exclusiva da água. Também estão presentes em alguns compostos orgânicos, como o álcool, e em macromoléculas, como o DNA. Muitas substâncias, como a glicose, também estabelecem pontes de hidrogênio com as moléculas de água, o que contribui para a solubilidade destas em meio aquoso.

³A água, em comparação com essas outras substâncias polares, apresenta uma permeabilidade relativamente alta na bicamada lipídica, penetrando espaços que se formam entre as cadeias apolares dos fosfolipídios. No entanto, em muitas células, a permeabilidade a água é dramaticamente aumentada pela presença de proteínas na membrana denominadas **aquaporinas**.

AS PROTEÍNAS DA MEMBRANA APRESENTAM REGIÕES HIDROFÓBICAS E HIDROFÍLICAS QUE INTERAGEM COM OS LIPÍDIOS E A ÁGUA

Além dos lipídios, a membrana também contém proteínas. Proteínas são moléculas bastante grandes, formadas pela ligação de muitos aminoácidos que constituem, assim, uma cadeia. Na nomenclatura química, diz-se então que as proteínas são polímeros de aminoácidos.

Uma analogia que pode ser feita para se compreender a estrutura das proteínas é a de um colar formado por vários tipos de contas (Figura 2.3A). Cada conta corresponde a um dado aminoácido, e os fios que conectam as contas representam as ligações químicas entre os diferentes resíduos de aminoácidos. As ligações entre os aminoácidos de uma proteína ocorrem sempre da mesma forma, entre o grupo carboxila (COO^-) de um aminoácido e o grupo amino (NH_3^+) de outro, formando uma amida ($CONH$). Essas ligações amídicas são chamadas de **ligações peptídicas**.

O que diferencia um aminoácido do outro é o grupo de átomos ligado ao primeiro carbono ao lado da carboxila. Esse carbono é chamado de **carbono α** , ao qual também está ligado o grupo amino que participa da ligação peptídica (Figura 2.3B). Dependendo da natureza do grupo de átomos ligado ao carbono alfa, o aminoácido pode ser classificado em polar (hidrofílico) ou apolar (hidrofóbico). Os aminoácidos polares podem ser subdivididos em: 1) polares sem carga; 2) polares com carga positiva (ou básicos); 3) polares com carga negativa (ou ácidos).

Voltando à analogia do colar de contas, ainda que as contas estejam conectadas pelo mesmo tipo de fio, dependendo do tipo de contas que utilizamos, da sequência com que as conectamos no colar, ou do número de contas que utilizamos, teremos colares completamente diferentes, ainda que todos compartilhem o fato de serem um encaideamento de contas unidas da mesma forma. Algo semelhante ocorre com as proteínas que, apesar de serem todas constituídas por aminoácidos ligados por ligações peptídicas, têm estruturas e funções as mais diversas, dependendo de como é a sua composição aminoacídica, a sequência em que esses aminoácidos se encontram na cadeia peptídica e o tamanho desta cadeia.

A sequência de aminoácidos de uma proteína tem grande influência na sua estrutura tridimensional, isto é, como ela se organiza no espaço. Se colocadas em um meio aquoso, as proteínas tendem a se arranjar de tal forma que os seus aminoácidos apolares preencham o cerne da proteína, enquanto os aminoácidos polares distribuem-se preferencialmente na superfície da proteína voltada para a água.

Como as membranas biológicas também são compostas por lipídios, as proteínas de membrana se organizam de uma forma específica, na qual aminoácidos apolares interagem com o interior hidrofóbico da bicamada lipídica, enquanto aminoácidos polares estão voltados para o meio aquoso, seja ele o meio extracelular ou o citoplasma.

Algumas proteínas de membrana apresentam partes de sua molécula que atravessam inteiramente a bicamada lipídica, freqüentemente com vários segmentos da proteína cruzando a bicamada, enquanto outras penetram somente em um dos hemifolhetos de fosfolipídios. Ambas as classes

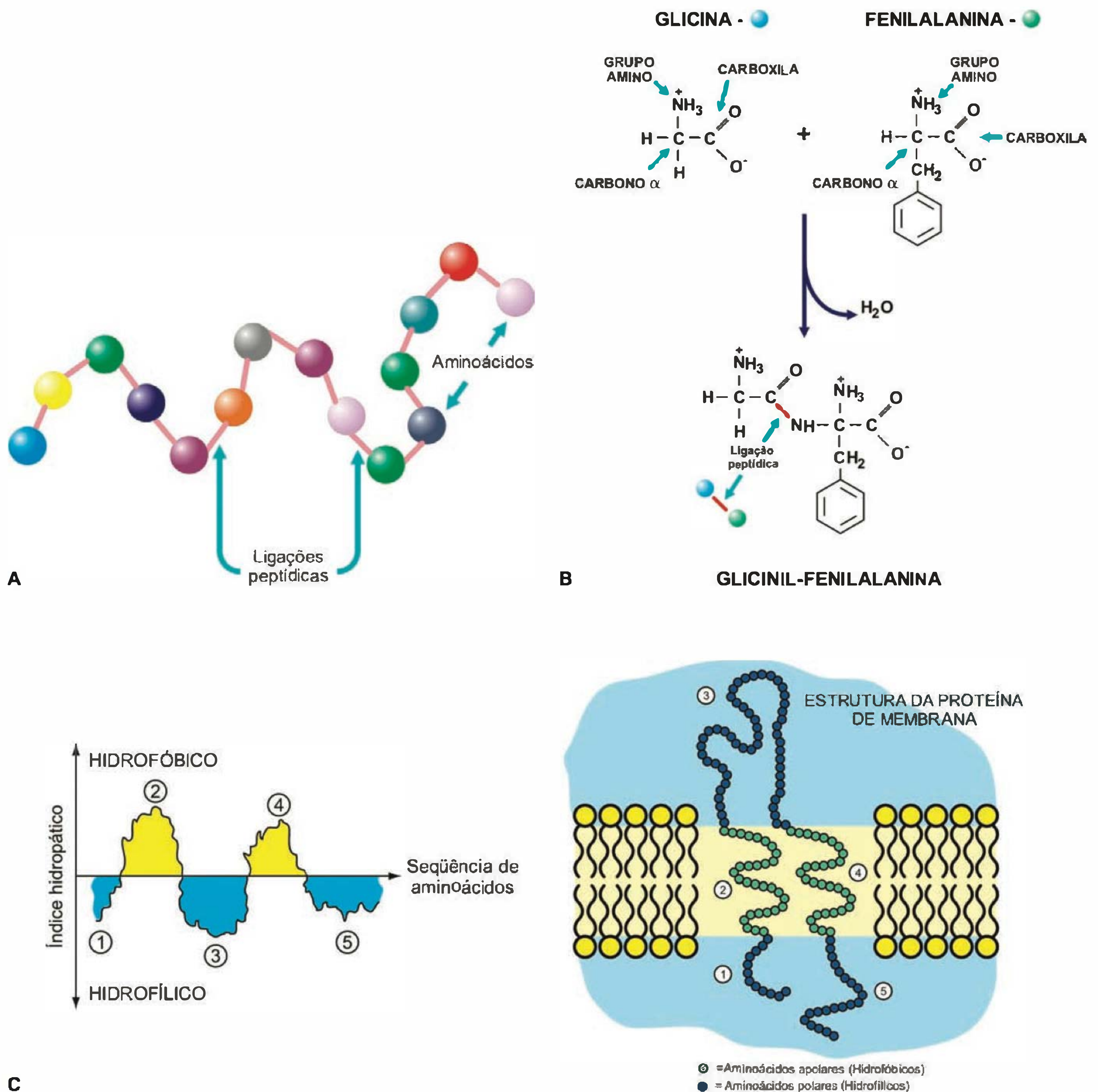


Fig. 2.3 Estrutura das proteínas e proteínas de membrana. **(A)** Analogia das proteínas como um colar de contas: os aminoácidos seriam as contas e os cordões que os conectam, as ligações peptídicas. **(B)** Formação da ligação peptídica entre dois aminoácidos – glicina e fenilalanina – formando o dipeptídeo glicinil-fenilalanina: estrutura química e analogia do colar. **(C)** Perfil hidropático e estrutura de uma proteína de membrana hipotética, com dois segmentos transmembrana (2 e 4).

são denominadas **proteínas integrais de membrana**, para diferenciá-las de outras proteínas, presentes na face citoplasmática ou extracelular da membrana, que se encontram fracamente aderidas a esta através de interações eletrostáticas. Há também outras proteínas ancoradas à membrana por meio de ligações covalentes com lipídios da matriz.

Existem dois tipos de arranjos estruturais comuns a muitos segmentos protéicos observados em várias proteínas. Em um deles, a cadeia de aminoácidos forma uma estrutura helicoidal chamada de **alfa-hélice**. No outro arranjo, trechos da cadeia de aminoácidos interagem entre si de forma a assumirem posições paralelas, sendo denominado **folha beta pregueada**. Nas proteínas integrais que

atravessam totalmente a espessura da bicamada lipídica, os segmentos que interagem com o interior hidrofóbico são geralmente compostos por 20 aminoácidos apolares que formam uma alfa-hélice. No entanto, também existem proteínas cujo segmento transmembrana é composto por folhas beta pregueadas.

Analisando-se a sequência de aminoácidos de uma proteína pode-se ter uma idéia de como esta proteína se dispõe na membrana. Por exemplo, se na sequência de aminoácidos houver trechos formados por uma sequência de 20 aminoácidos majoritariamente apolares, é bastante provável que esses trechos atravessem a bicamada lipídica. Existe um sistema de classificação da hidrofobicidade ou hidrofiliidade dos diferentes aminoácidos baseado numa quantidade denominada **índice hidropático**. Aos aminoácidos hidrofóbicos se atribuem valores positivos de índice hidropático, enquanto os hidrofílicos recebem valores negativos. Quanto mais hidrofóbico o aminoácido, mais positivo é o seu índice hidropático, e quanto mais hidrofílico o aminoácido, mais negativo é o índice hidropático. Sabendo-se a sequência de aminoácidos de uma proteína de membrana, pode-se construir um **perfil hidropático**, que relaciona o índice hidropático dos aminoácidos com a sequência em que aparecem na proteína. Analisando-se o perfil hidropático de uma proteína, pode-se ter idéia de quantos são segmentos hidrofóbicos que atravessam a matriz lipídica da membrana e quais porções hidrofílicas estão voltadas para o citoplasma ou para o meio extracelular (Figura 2.3C).

Dessa forma, as membranas biológicas podem ser compreendidas como uma fina lâmina de fluido hidrofóbico na qual há proteínas dissolvidas. Uma analogia que os cientistas criaram para explicar a estrutura da membrana é a de um mosaico em que as proteínas seriam as “pedras” e os lipídios seriam o “rejunte” entre as “pedras”. No entanto, no caso da membrana, esta não seria um mosaico fixo, pois as “pedras” podem se mover deslocando-se pelo “rejunte” do mosaico, que, portanto, é um rejunte especial que não se enrijece nunca. Ou seja, a membrana seria um **“mosaico fluido”**. Voltando à terminologia científica, as proteínas de membrana, apesar de estarem fixadas à bicamada lipídica por causa de suas regiões hidrofóbicas, também podem se mover no plano da bicamada lipídica. Essa forma de se compreender a estrutura das membranas é aceita até hoje, sendo denominada “Modelo do Mosaico Fluido”. Concepções anteriores a esta, sobre a estrutura da membrana celular, são discutidas no Quadro 2.2.

Funções das proteínas de membrana – a membrana como entreposto

Vimos anteriormente que os lipídios presentes na membrana plasmática formam uma bicamada lipídica, que é uma barreira hidrofóbica para o transporte de água e substâncias hidrofílicas entre o citoplasma e o meio extracelular. Mas como as células podem intercambiar, com o meio extracelular, água e outros compostos polares essenciais para o seu funcionamento, se os lipídios são impermeáveis a essas substâncias?

Muitas das proteínas de membrana têm como função mediar o transporte de água e compostos hidrofílicos atra-

vés da membrana. Essas proteínas criam vias para o trânsito dessas substâncias insolúveis na bicamada lipídica por terem, no interior de sua estrutura, regiões como poros ou cavidades que podem ter acesso tanto ao citoplasma quanto ao interstício. Dependendo de suas características estruturais e da velocidade com que medeiam o transporte, tais proteínas de transporte podem ser classificadas como canais ou transportadores, cujas funções específicas são discutidas no Capítulo 4.

Uma característica importante das proteínas de transporte é o fato de que elas geralmente são extremamente **seletivas**, isto é, medeiam o transporte através da membrana apenas de substâncias específicas. Por exemplo, existem canais que permitem o transporte somente de íons sódio (Na^+) e excluem quase totalmente os íons potássio (K^+), apesar de esses íons terem ambos uma carga positiva e pertencerem ao mesmo grupo químico da tabela periódica. Da mesma forma, existem canais que transportam somente potássio, e não sódio, ou ainda canais menos seletivos, que transportam, por exemplo, cátions, mas excluem os ânions (Figura 2.4). Através da modulação da quantidade e da atividade dessas proteínas de transporte na membrana, as células podem controlar a entrada e a saída de uma enorme gama de substâncias de acordo com as suas necessidades metabólicas.

Outra função importante de certas proteínas de membrana é a de interagir com hormônios, neurotransmissores ou outros mediadores químicos. Essa função, discutida nos Capítulos 7 e 8, é fundamental num organismo pluricelular, pois permite a comunicação entre as células, e constitui a base da ação coordenada dos diversos tecidos do organismo para a manutenção da homeostase. Muitas dessas substâncias sinalizadoras são hidrossolúveis e, portanto, não podem atravessar a bicamada lipídica das membranas celulares. A ação sinalizadora de cada mediador desse tipo é, assim, mediada por uma classe específica de proteínas de membrana que apresentam, na região hidrofílica voltada para o meio extracelular, sítios de ligação específicos para aquele mediador (Figura 2.4).

Tais proteínas, que se ligam especificamente a um dado mediador, são denominadas **receptores**. Assim, para o caso da acetilcolina, que é um importante neurotransmissor, as proteínas de membrana que se ligam especificamente à acetilcolina são os “receptores de acetilcolina”. A ligação de um mediador ao seu receptor específico causa um determinado efeito na célula. A natureza desse efeito dependerá de qual é o mediador, de qual é o seu receptor e de que célula se trata. Porém, esses efeitos celulares podem ser separados genericamente em duas classes: (1) efeitos sobre a permeabilidade iônica da membrana; ou (2) efeitos sobre a atividade de enzimas intracelulares.

Por exemplo, para a acetilcolina existem duas famílias diferentes de receptores: os receptores nicotínicos e os receptores muscarínicos. A ligação da acetilcolina a receptores dessas duas famílias causa efeitos celulares completamente diferentes. A ligação da acetilcolina a um receptor nicotínico faz com que esse receptor sofra uma mudança na sua conformação estrutural, fazendo com que ele se torne um canal aberto para permitir a passagem de cátions (Figura 2.4). Por outro lado, a ligação da acetilcolina aos receptores muscarínicos produz alterações no recep-

Quadro 2.2 Uma história das teorias sobre a estrutura das membranas

Desde o início do século XX já se sabia que a membrana plasmática era composta por proteínas e lipídios, porém não se tinha idéia de como esses compostos estariam arranjados na membrana. Um dos primeiros experimentos que lançou alguma perspectiva de compreensão da estrutura das membranas foi realizado por Gorter e Grendel, em 1925, na Holanda. Esses cientistas extraíram os lipídios da membrana de hemácias e espalharam esses lipídios sobre uma película de água, formando uma monocamada. Utilizando um instrumento denominado balança de Langmuir (Figura A), eles conseguiram determinar a área que essa monocamada ocupa quando os lipídios estão totalmente empacotados (isto é, sem haver nenhum espaço livre entre as moléculas de lipídios). Eles calcularam que a área dessa monocamada lipídica era o dobro daquela calculada para a superfície das hemácias. Isso sugeria que os lipídios na membrana não formariam uma camada única (uma monocamada) como na superfície da água, mas sim uma camada dupla: a bicamada lipídica.

No entanto, o experimento de Gorter e Grandel não dava espaço para as proteínas que sabidamente faziam parte da membrana. Assim, nos anos seguintes, um grupo de pesquisadores norte-americanos passou a se preocupar com o possível papel das proteínas na estrutura da membrana. Esses pesquisadores propuseram que a membrana seria composta por uma bicamada lipídica coberta nas suas duas superfícies por proteínas (Figura B), o que ficou sendo conhecido como a estrutura de Davson-Danielli-Robertson para as membranas celulares.

Essa estrutura não explicava, no entanto, por que as membranas não eram totalmente impermeáveis às substâncias dissolvidas na água. Aperfeiçoamentos sobre essa estrutura hipotética foram propostos, em que as proteínas poderiam

penetrar o interior da bicamada e assim gerar vias hidrofílicas (Figura C). Mesmo assim, essas estruturas não poderiam explicar a seletividade no transporte de tais substâncias através da membrana, que já nas décadas de 1940 e 1950 era muito bem descrita.

Nos anos 1960, os experimentos de Gorter e Grendel foram refeitos, e mostrou-se que eles tinham sido realizados de forma errada em 1925. A área da monocamada lipídica era praticamente igual à da superfície da hemácia. Isso significaria que, na membrana, ou os lipídios formariam uma monocamada (o que energeticamente é muito desfavorável), ou o interior da membrana das hemácias não seria composto somente pela bicamada lipídica. No entanto, não devemos desprezar o experimento de Gorter e Grendel, que, mesmo errado, foi a fonte para a idéia da bicamada lipídica, que é uma estrutura que sabemos hoje realmente existir nas membranas.

O que ocuparia, então, essas áreas da membrana em que não há bicamada lipídica? Singer propôs que as proteínas seriam excelentes candidatos e, utilizando-se de argumentos baseados em cálculos energéticos simples e algumas evidências experimentais, propôs, junto com Nicholson, em 1972, que a estrutura da membrana seria o “mosaico fluido” que discutimos neste capítulo. Porém, a comprovação experimental inequívoca para esse modelo só veio em 1978, quando a primeira sequência de aminoácidos para uma proteína de membrana foi determinada: a glicoforina, que está presente na membrana das hemácias. Essa proteína apresenta um único segmento hidrofóbico que atravessa a membrana plasmática, uma grande porção hidrofílica na face extracelular e um segmento citoplasmático que se associa ao citoesqueleto da hemácia.

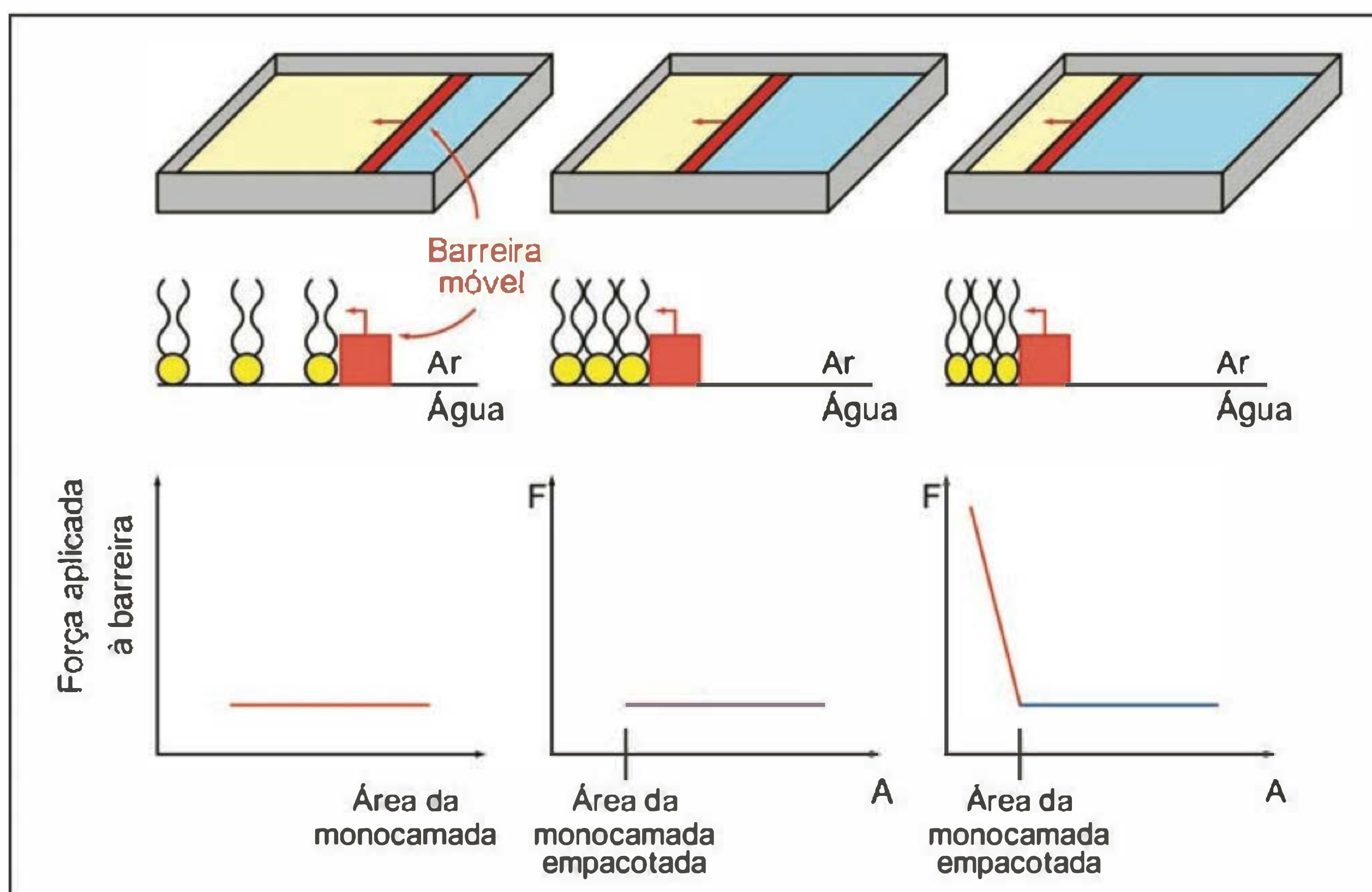


Fig. A Esquema do experimento de Gorter e Grendel com a balança de Langmuir (barreira móvel sobre uma película de líquido acoplada a um transdutor de força). A área da monocamada obtida era o dobro da área da superfície das hemácias das quais foram extraídos os lipídios, o que levou à formulação da hipótese de que a membrana seria formada por uma bicamada lipídica.

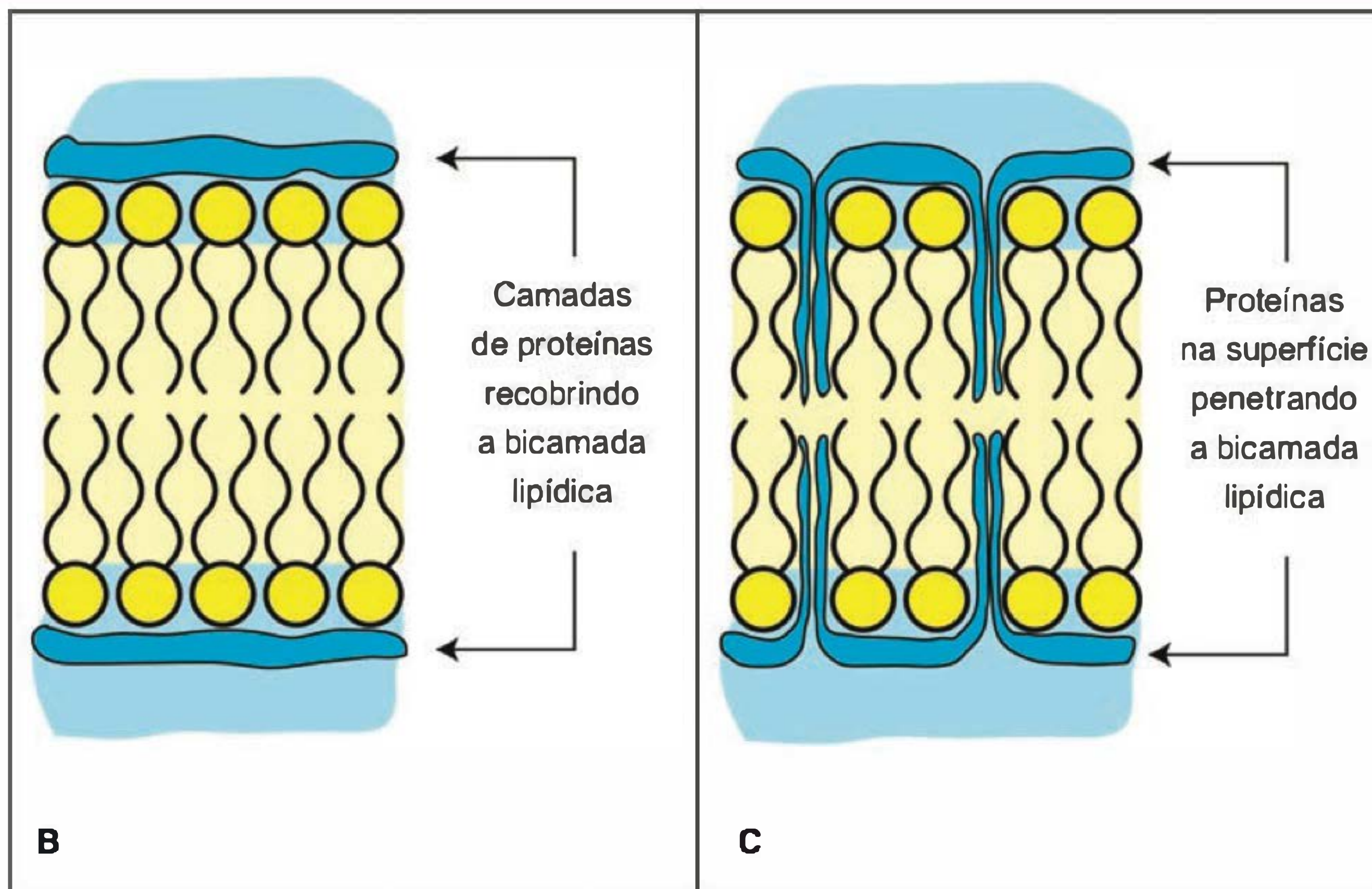
Quadro 2.2 Uma história das teorias sobre a estrutura das membranas (*continuação*)

Fig. B Modelo de Davson-Danielli-Robertson para as membranas celulares.

Fig. C Modelo de Davson-Danielli-Robertson modificado para explicar a permeabilidade da membrana a solutos hidrofílicos.

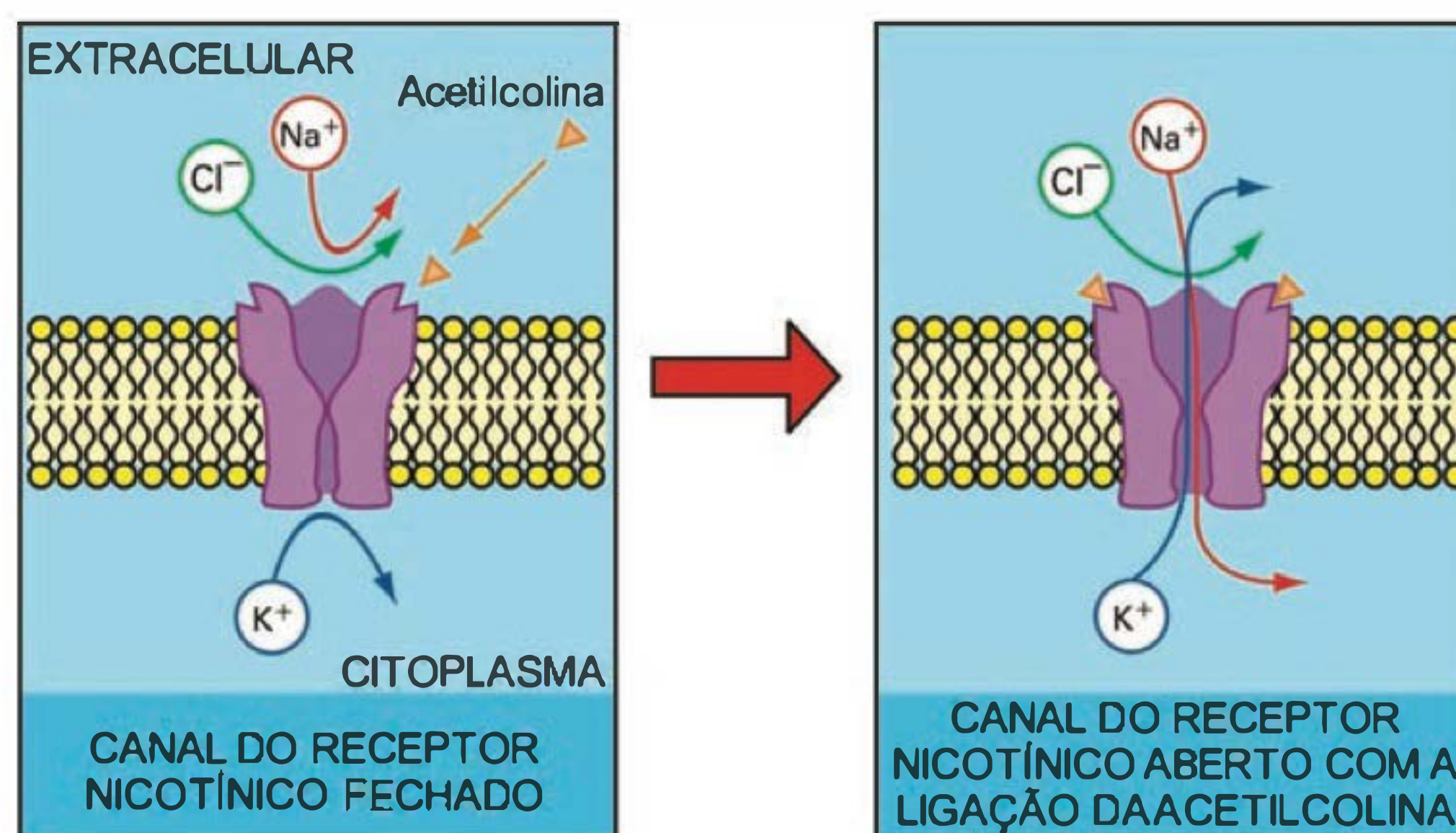


Fig. 2.4 O receptor nicotínico como exemplo de uma proteína de transporte através da membrana (canal de cátions) e de uma proteína de sinalização celular (receptor de acetilcolina).

tor que ativam uma sequência de reações enzimáticas no citoplasma.

Todas as membranas são iguais?

As proteínas de membrana não se restringem somente a funções de transporte e de comunicação entre as células, mas também têm importantes funções estruturais. Se não,

como poderíamos explicar a imensa variedade que observamos nos formatos das células?

Há uma grande relação entre proteínas de membrana e proteínas do citoesqueleto, o que explica, em parte, a variedade de formas das membranas. Tais proteínas de membrana ficam ancoradas ao citoesqueleto, restringindo-se a localizações específicas na membrana. Ou seja, a membrana é um mosaico fluido de proteínas, mas nem todas

as proteínas podem movimentar-se livremente pela membrana.

Ao definir a posição dessas proteínas integrais da membrana, o citoesqueleto também define o contorno da membrana. Exemplos claros dessa interação entre o citoesqueleto e a membrana são a hemácia e as microvilosidades das células do epitélio tubular renal e digestório. Independentemente do citoesqueleto, certas proteínas integrais também induzem alterações na curvatura das membranas.

Algumas células, principalmente as células epiteliais, apresentam regiões da sua membrana plasmática com funções diferentes entre si. Ou seja, em um território da membrana existem certas proteínas (de transporte, de comunicação etc.) que não estão presentes em outros territórios da membrana e vice-versa. As células em que a membrana plasmática é dividida em duas regiões com características funcionais distintas são chamadas de **células polarizadas**. No caso dos epitélios transportadores como o renal e o intestinal, a região da membrana voltada para o meio externo (**membrana apical** ou **luminal**) tem proteínas de transporte bastante diferentes daquelas presentes na região voltada para o meio interno (**membrana baso-lateral**). Por isso podemos compreender as células epiteliais como células compostas por dois pólos: a membrana apical e a membrana baso-lateral (Figura 2.5).

Mas se a membrana é um mosaico fluido, como é que as membranas apical e baso-lateral não se “misturam”? O citoesqueleto com certeza contribui para a polaridade ancorando algumas proteínas ou na região apical ou na baso-lateral, mas obviamente isso não acontece com todas

as proteínas de membrana. Observa-se, no entanto, que na região de fronteira entre a membrana apical e a baso-lateral, há um cinturão de proteínas de membrana que contorna a célula epitelial inteira. As proteínas da membrana baso-lateral e da membrana apical não podem passar pelo cinturão, que constitui assim a fronteira entre essas duas regiões da membrana. Esse cinturão protéico é denominado **junção oclusiva**, “*zonula occludens*” ou “*tight junction*”. As junções oclusivas também são importantes, pois constituem a região de adesão entre células epiteliais vizinhas, contribuindo para a barreira entre os meios interno e externo constituída pelo epitélio.

Além das proteínas das junções oclusivas, também existem outras proteínas que permitem o contato direto entre as células. Uma família dessas proteínas forma estruturas de poros – denominadas **junções comunicantes** ou “*gap junctions*” – que conectam os citoplasmas de duas células vizinhas, permitindo o transporte de íons e moléculas pequenas. As junções comunicantes são particularmente importantes entre as fibras musculares cardíacas e entre as fibras musculares lisas, pois possibilitam uma transmissão extremamente rápida de sinais elétricos entre as células.

Contudo, não são somente as proteínas que fazem com que as membranas, ou mesmo regiões diferentes de uma mesma membrana, apresentem funções distintas. Os lipídios de membrana também contribuem para essa diversidade funcional. Por exemplo, a composição da bicamada lipídica não é homogênea, pois a composição lipídica da camada voltada para o meio extracelular é diferente daquela da camada lipídica voltada para o citoplasma

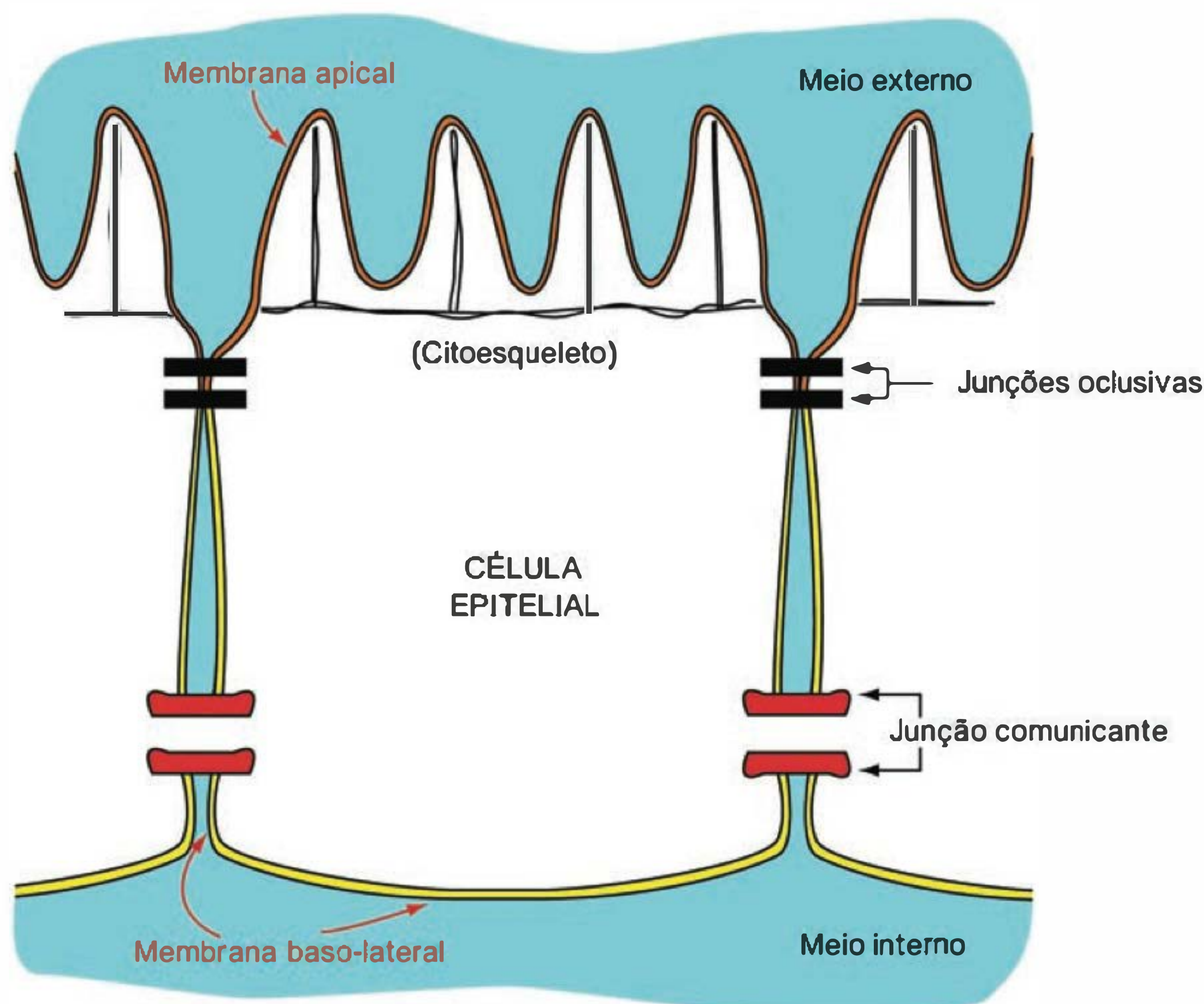


Fig. 2.5 Esquema de uma célula polarizada (célula epitelial). As junções oclusivas formam um cinturão ao redor das células que impede o contato entre o meio interno e o externo e separa a membrana em apical e baso-lateral. Os dobramentos na membrana apical são denominados microvilosidades. Contato entre os citoplasmas de células contíguas é realizado pelas junções comunicantes.

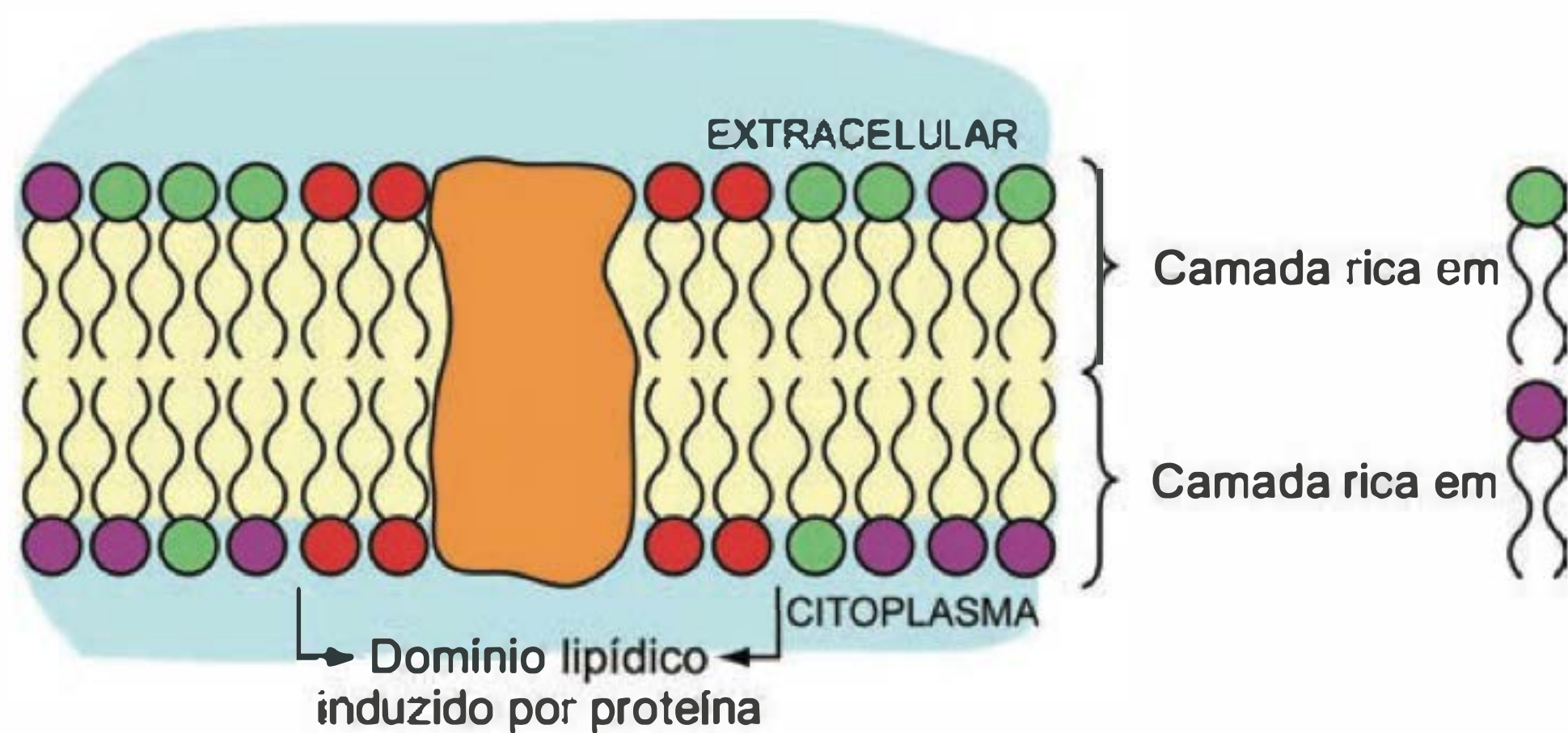


Fig. 2.6 Assimetria de composição lipídica entre as camadas da membrana e domínio lipídico em que há acúmulo de fosfolípidios específicos em torno de uma proteína de membrana.

(Figura 2.6). Na membrana das hemácias, por exemplo, quase 80% do seu conteúdo de fosfatidiletanolamina (que é um tipo de glicerofosfolípido) encontra-se na camada voltada para o citoplasma, enquanto o contrário acontece com a esfingomielina e a fosfatidilcolina, que se encontram concentradas na camada voltada para o plasma. Essa assimetria não é acidental, o que fica claro na observação de que a passagem de certos lipídios da camada citoplasmática para a extracelular faz parte de alguns processos de morte celular programada.

Mesmo se nos ativermos a uma só camada lipídica da membrana, percebemos que a distribuição dos lipídios não é totalmente aleatória, existindo regiões onde se encontram agrupamentos de determinados tipos de moléculas de lipídio, denominados **domínios lipídicos** (Figura 2.7). Alguns domínios ocorrem ao redor de proteínas de membrana que, de alguma forma, recrutam lipídios específicos para as suas vizinhanças. Assim, a função de muitas proteínas de membrana depende da interação com determinados lipídios. Exemplos dessa interação entre proteínas e lipídios na membrana são as reações de sinalização celular mediadas pelo receptor da insulina e pelos receptores acoplados à proteína G estimuladora da enzima fosfolipase C. Ambas vias de sinalização envolvem reações em que um mesmo fosfolípido de membrana – o fosfatidil-inositol bisfosfato – é o substrato enzimático.

Outro fator que pode determinar a formação de domínios lipídicos é a estrutura das grandes cadeias de carbono e hidrogênio dos fosfolípidios. A presença de ligações

duplas entre átomos de carbono nessas cadeias (que por isso são chamadas de **cadeias insaturadas**) gera dobras (“quinas”) nas cadeias. Já nas cadeias em que não há duplas ligações, denominadas **cadeias saturadas**, não há dobras. Os fosfolípidios com cadeias saturadas se agregam entre si facilmente na bicamada lipídica, mas não interagem tão favoravelmente com lipídios insaturados. Por isso, é comum observar, nas membranas, domínios lipídicos ricos em fosfolípidios saturados, mas pobres em fosfolípidios insaturados, e vice-versa (Figura 2.7).

O conteúdo total de lipídios insaturados também pode alterar algumas propriedades físicas da membrana. Como apresentam dobras na sua estrutura, os lipídios insaturados não ficam tão empacotados na bicamada como os saturados. Os espaços entre as moléculas são maiores, o que permite um maior grau de mobilidade dos lipídios, e até mesmo das proteínas, na membrana. Diz-se, portanto, que a membrana fica mais fluida e mais desorganizada quanto maior é o seu conteúdo de fosfolípidios insaturados. É mais provável, nessas membranas em que os lipídios insaturados não são empacotados, o surgimento de espaços entre eles nos quais a água pode penetrar, ou seja, quanto maior o conteúdo de lipídios insaturados, maior é a permeabilidade da bicamada lipídica à água.

É importante que a fluidez das membranas seja finalmente regulada pelas células para que as funções localizadas nas membranas se processem de forma adequada. Uma maneira que as células têm de regular a fluidez da membrana plasmática é, justamente, controlando o con-

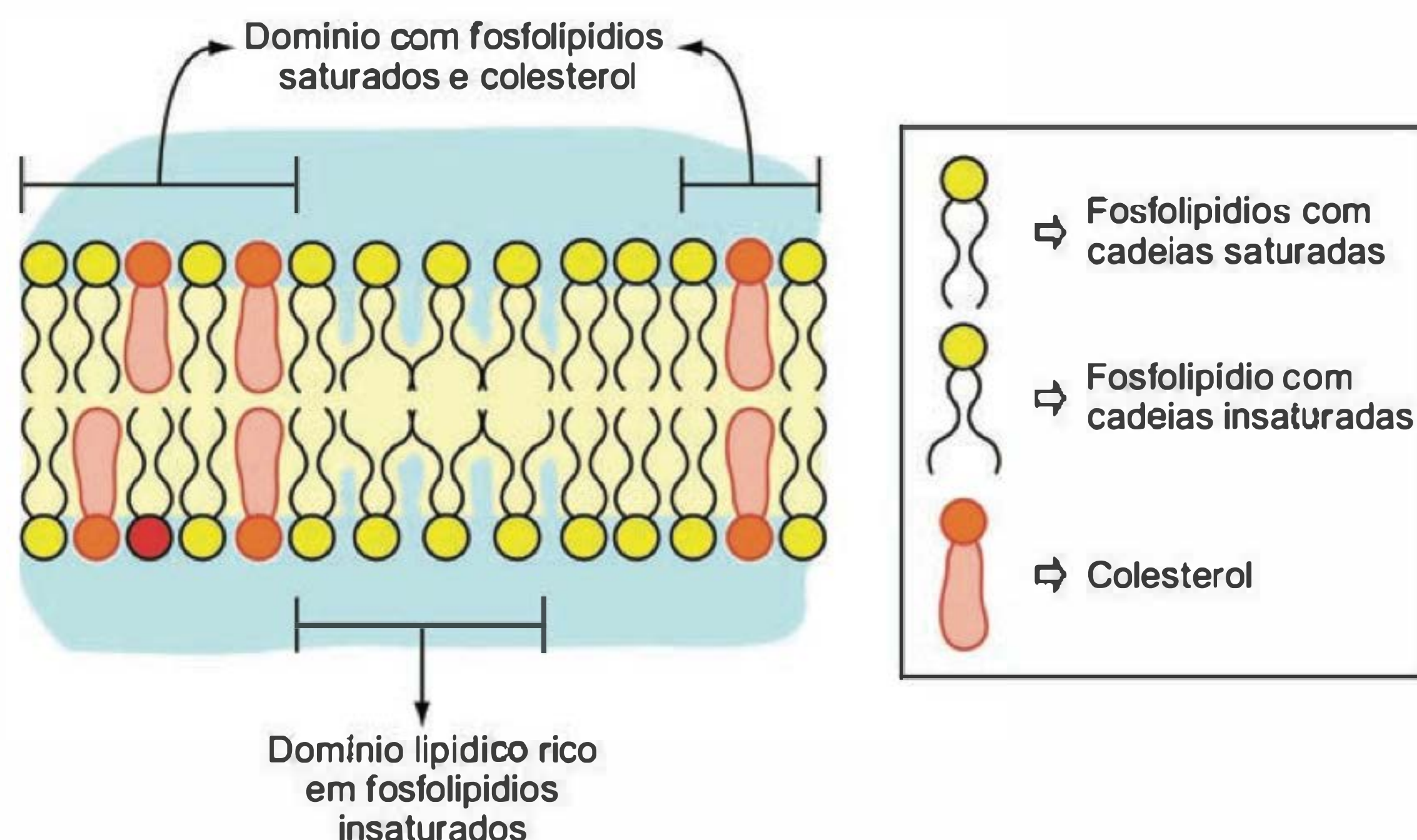


Fig. 2.7 Domínios lipídicos formados devido às características das cadeias apolares dos fosfolípidios – domínios ricos em fosfolípidios insaturados permitem maior permeabilidade da bicamada lipídica à água. O contrário ocorre nos domínios ricos em colesterol e fosfolípidios saturados (“*lipid rafts*”).

teúdo de lipídios insaturados. Outra forma é regulando o conteúdo de colesterol na membrana. O colesterol ocupa os espaços entre as cadeias apolares dos fosfolipídios, deixando a membrana mais rígida e também menos permeável à água. O colesterol também tem maior afinidade por lipídios saturados, existindo também na membrana domínios lipídicos ricos em colesterol, chamados de **cavéolas** ou *“lipid rafts”*. Há proteínas de membrana de sinalização entre as células que se localizam preferencialmente nesses *“lipid rafts”*.

A MEMBRANA PLASMÁTICA NÃO É A ÚNICA MEMBRANA DA CÉLULA

O citoplasma das células não é um compartimento único, pois existem em seu interior compartimentos menores que desempenham funções específicas. Esses compartimentos, também delimitados por membranas, são as **organelas**. Várias organelas podem existir em uma célula. Informações sobre as organelas mais comuns são apresentadas na Tabela 2.1 e na Figura 2.8.

Observam-se também pequenas vesículas dentro do citoplasma que podem apresentar as mais variadas funções. Dependendo da célula, essas vesículas podem conter substâncias a serem secretadas, como hormônios hidrossolúveis, neurotransmissores ou proteínas de matriz extracelular, num processo denominado exocitose. Ainda, outras vesículas podem conter partículas fagocitadas/endocitadas que posteriormente podem se fundir aos lisossomos.

Como as vesículas secretórias (isto é, aquelas que contêm, por exemplo, hormônios ou neurotransmissores) podem secretar o seu conteúdo para o meio extracelular? Essa questão ilustra uma característica importante das membranas biológicas: a capacidade de fusão entre membranas.

Intuitivamente, é natural que duas membranas lipídicas contidas num meio aquoso possam se fundir, como podemos facilmente observar na cozinha. Se aproximamos duas

gotas de óleo na superfície da água elas rapidamente se fundem, formando uma única gota maior, o que reduz a área total de superfície hidrofóbica com que a água interage (se somarmos a área da superfície das duas gotas separadas, esta é maior do que a área da gota final). Assim, com certeza, a natureza hidrofóbica das membranas contribui para a fusão de membranas.

No entanto, o evento de fusão de membranas nas células é um processo consideravelmente mais complexo do que a simples interação hidrofóbica discutida anteriormente. E nem poderia ser de outra forma, já que eventos como a secreção de neurotransmissores nas fendas sinápticas são extremamente regulados e, portanto, não podem corresponder à fusão aleatória de membranas cujas características químicas são similares. Certas proteínas que compõem também a membrana dessas vesículas é que respondem por essa especificidade funcional da fusão de membranas, o que se deve a duas funções desempenhadas por essas proteínas. Vamos analisar quais são elas discutindo o que ocorre na fusão de uma vesícula citoplasmática com a membrana plasmática (Figura 2.9).

Por um lado, proteínas que recobrem a superfície das vesículas interagem com o citoesqueleto, que age como *“trilhos”* que direcionam a migração da vesícula em direção à membrana. Uma vez próximas da membrana, outras proteínas das vesículas podem interagir com proteínas agora da membrana plasmática, aproximando mais ainda as duas membranas, promovendo, assim, a fusão entre elas. Em ambos os processos – migração das vesículas pelo citoesqueleto e interação das proteínas de fusão entre as membranas – o íon cálcio apresenta um papel fundamental. O aumento na concentração intracelular de cálcio é um dos fatores mais importantes no desencadeamento de processos de secreção celular por vesículas, como na secreção de neurotransmissores pelos botões sinápticos e na secreção de insulina.

Da mesma forma que as membranas podem se fundir, uma vesícula pode *“brotar”* de uma membrana. Um

Tabela 2.1 Organelas intracelulares	
Organela	Funções e Propriedades
Núcleo	Armazena o material genético (DNA), sítio de transcrição dos genes em RNA; é delimitado por uma membrana dobrada sobre si mesma, na qual há poros formados por proteínas que selecionam quais polipeptídios originários do citoplasma podem adentrar o núcleo
Retículo endoplasmático liso	Compartimento responsável pela síntese de lipídios e pela metabolização de algumas substâncias orgânicas menores, como alguns fármacos
Retículo endoplasmático rugoso	A essa organela estão associados ribossomos, que são os responsáveis pela síntese de proteínas; também tem papel importante no armazenamento de íons Ca^{2+} , garantindo que a sua concentração no citoplasma seja normalmente muito baixa
Mitocôndria	Organela responsável pela maior produção do composto energético mais importante da célula (ATP); possui duas membranas, a membrana externa e a membrana interna, que é o local de síntese do ATP
Complexo de Golgi	Formado por diversos compartimentos paralelos denominados cisternas , é um dos locais de processamento das proteínas depois da tradução; também direciona diversas proteínas para as suas localizações adequadas no interior da célula
Lisossomos	Vesículas esféricas responsáveis pela degradação de proteínas, polissacarídios, ácidos nucleicos e lipídios, bem como de células fagocitadas ou outras partículas endocitadas

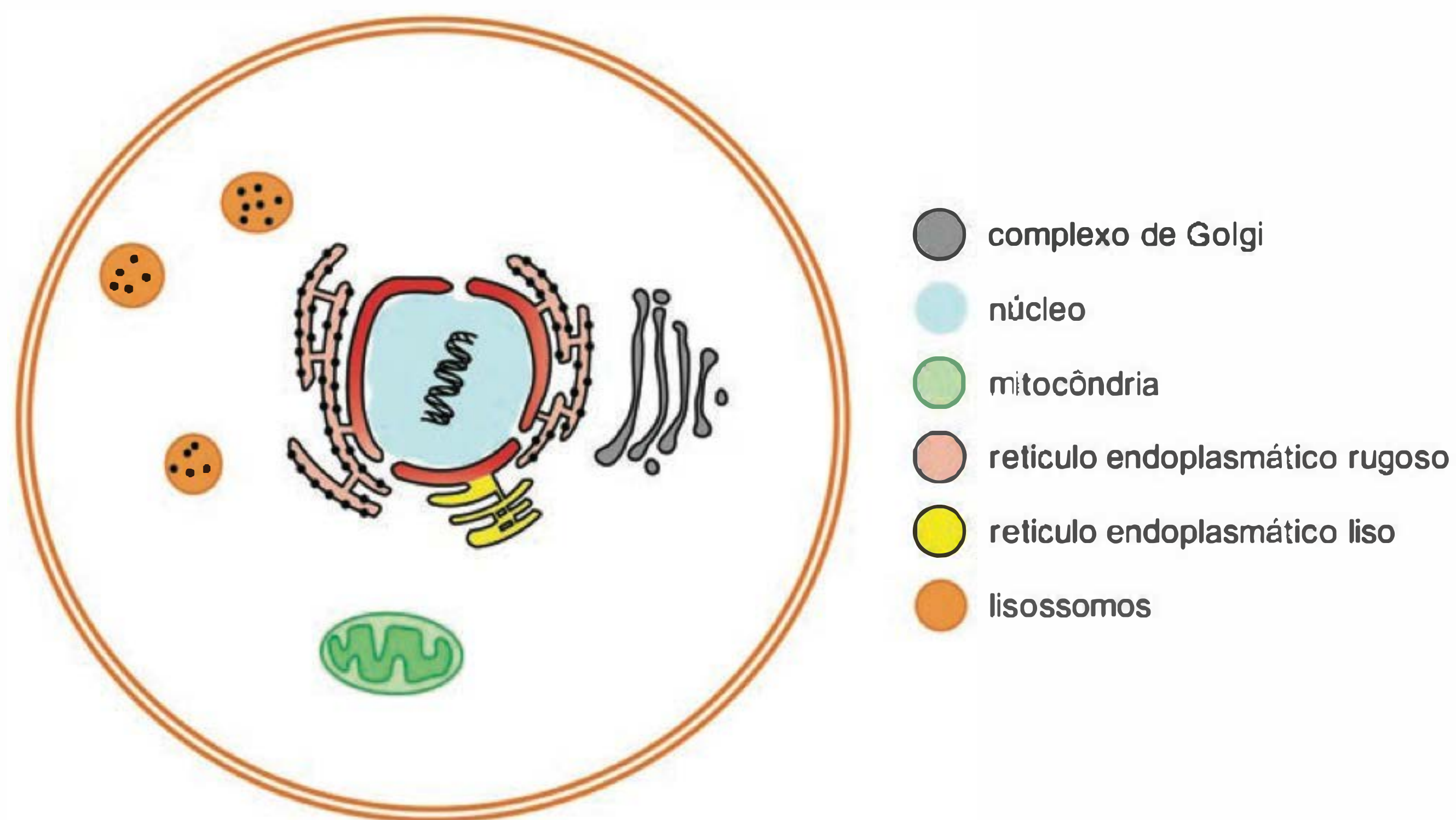


Fig. 2.8 Organelas e compartimentos intracelulares.

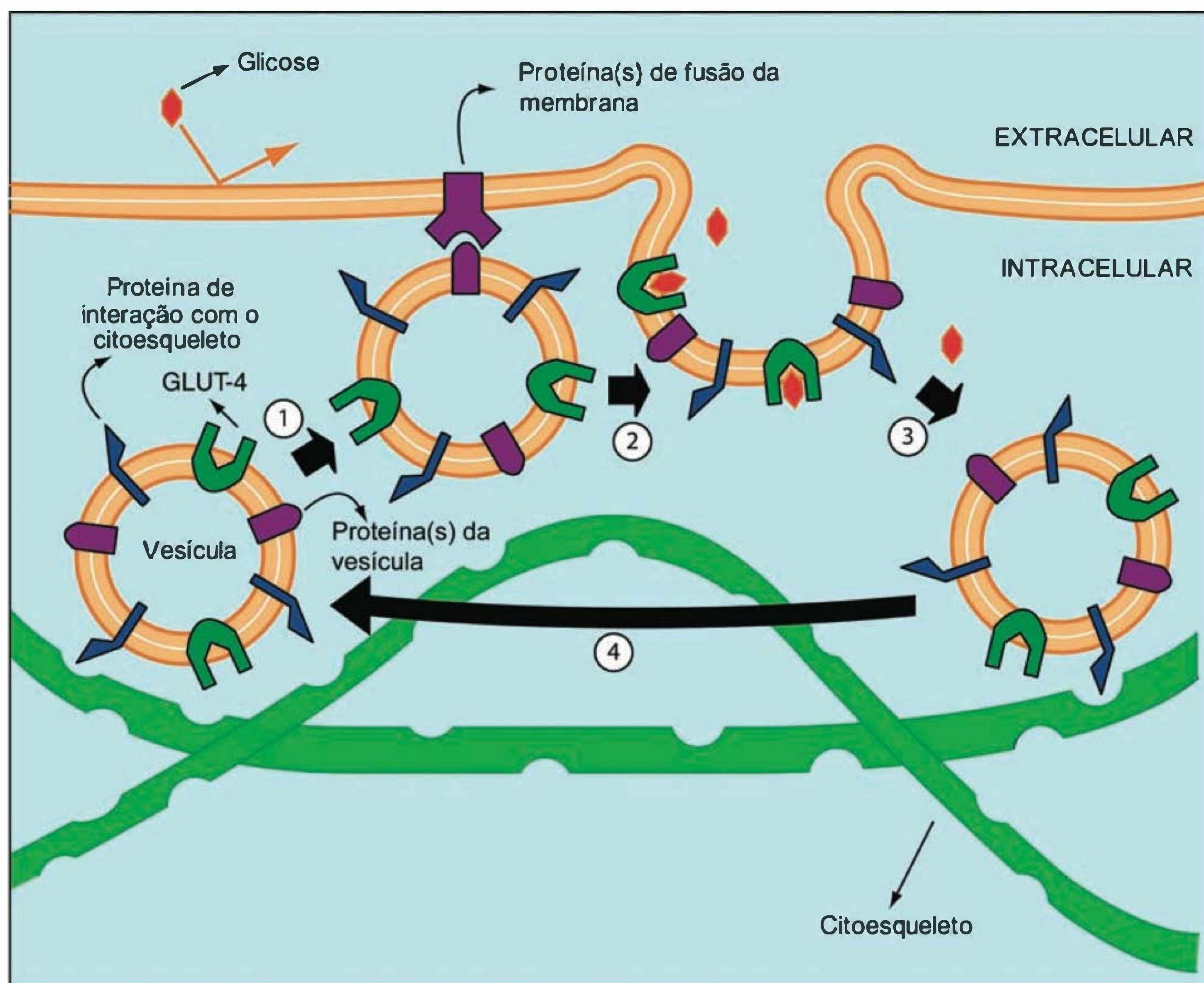


Fig. 2.9 Exemplo de intercâmbio de membranas entre o interior da célula (vesículas) e a membrana plasmática: fusão e brotamento de vesículas contendo o transportador de glicose GLUT-4 com a membrana plasmática de fibras musculares esqueléticas: (1) migração das vesículas sobre o citosqueleto em direção à membrana; (2) com a interação de proteínas específicas ocorre a fusão das vesículas com a membrana, que agora, contendo GLUT-4, pode transportar glicose; (3) reformação das vesículas no citoplasma. No músculo esquelético, a insulina estimula as etapas 1 e 2.

exemplo bastante comum desse fenômeno é a formação de vesículas que se destacam do complexo de Golgi, permitindo o transporte de substâncias entre duas cisternas contíguas, ou até mesmo o direcionamento de proteínas a partir do complexo de Golgi para a sua localização adequada na célula. Outro exemplo é a fagocitose/endocitose, em que uma partícula presente no meio extracelular é englobada por uma invaginação da membrana plasmática, que se destaca desta formando uma vesícula endocítica no citoplasma.

Processos de fusão e brotamento de vesículas na membrana plasmática são comuns, o que faz com que certas porções da membrana estejam constantemente num ciclo que alterna fusões e brotamentos de vesículas. Essa é uma maneira pela qual as funções da membrana celular podem ser alteradas, bem como a membrana plasmática pode ser “reciclada”. Na Figura 2.9 está ilustrado também um exemplo desse tipo de modulação da função da membrana plasmática, que é o ciclo, entre a membrana e o citoplasma, de vesículas que contêm uma classe de proteínas de membrana transportadoras de glicose (GLUT-4). Quanto mais vesículas se fundirem com a membrana, maior será a quantidade de moléculas de GLUT-4 presentes na membrana plasmática. Isso, logicamente, se a endocitose dessas vesículas também não for acelerada. Dessa forma, a capacidade de transporte de glicose do interstício para o interior da célula pode ser aumentada. A insulina é um hormônio que regula esse ciclo dessa forma, aumentando a captação de glicose pela musculatura esquelética e pelo tecido adiposo.

As propriedades elétricas da membrana celular

Como veremos nos próximos capítulos, a membrana celular é a sede de uma série de fenômenos elétricos fundamentais para a manutenção da vida no nível da célula. Tais fenômenos determinam o armazenamento de energia na forma de diferenças de potencial elétrico através da membrana. Essa energia, por sua vez, pode ser utilizada para movimentar substâncias através da membrana (Capítulos 3 e 4) ou codificar informações na forma de variações estereotipadas na diferença de potencial elétrico, denominadas “potencial de ação” (Capítulo 6). Porém, que características a membrana apresenta para ser o substrato desses fenômenos elétricos? Para podermos responder a esta pergunta, é preciso recapitular alguns conceitos sobre Eletricidade e compreender como eles estão inter-relacionados.

Como discutimos anteriormente, a bicamada lipídica constitui uma barreira energética muito grande para o transporte de substâncias iônicas através da membrana. Ou seja, a bicamada lipídica oferece uma grande **resistência** à passagem de íons pelo seu interior. As proteínas que transportam íons na membrana diminuem bastante essa resistência imposta pela bicamada lipídica. Mesmo assim, a resistência da membrana ao fluxo de íons é ainda bastante considerável, se comparada com a resistência oferecida pelo meio extracelular e pelo citoplasma, que, para todos os efeitos, pode ser desprezada.

Mas, como podemos analisar o transporte de íons através da membrana? A capacidade de uma membrana em transportar íons pode ser quantificada por um parâmetro

físico denominado **fluxo**. Fluxo de um íon é a quantidade de íons que passa por uma dada região do espaço num certo intervalo de tempo. O fluxo de íons que nos interessa, portanto, é aquele que está ocorrendo através da membrana. Apesar de existirem métodos que permitem avaliar o fluxo de íons que se move do citoplasma para o interstício e o fluxo de íons do interstício para o citoplasma (os chamados **fluxos unidirecionais**), normalmente o que se consegue medir é a diferença entre esses fluxos que estão ocorrendo em sentidos opostos, ou seja, o **fluxo resultante** de íons pela membrana. Note que se os fluxos unidirecionais forem iguais, o fluxo resultante é zero.

Uma forma intuitivamente simples para a avaliação do fluxo de um íon através de uma membrana também é apresentada na Figura 2.10 à esquerda, e constitui-se simplesmente na medida da concentração do íon transportado com um sensor. No caso deste exemplo, o sensor é uma molécula orgânica que, ao ligar-se ao cálcio, torna-se fluorescente. Ou seja, quando essa molécula (também chamada de sonda fluorescente) é iluminada com um certo comprimento de onda de luz, se estiver ligada ao cálcio ela emite luz em outro comprimento de onda – outra cor. Assim, quanto mais cálcio é transportado, maior é a sua concentração no meio com a sonda, e mais intensa é a luz emitida. Um dos problemas com esse método é que muitas vezes o fluxo de íon é tão pequeno que não chega a alterar a concentração deste no compartimento em que a sonda se encontra. Assim, uma melhor forma de se estimar o fluxo de íons através da membrana é medi-lo diretamente, em tempo real. Como conseguir isto?

O fluxo resultante de íons pode ser compreendido como uma **corrente elétrica**. Como os íons apresentam carga elétrica, movimentos resultantes de íons através da membrana correspondem a uma movimentação de cargas. Quanto maior a quantidade de íons que atravessa a membrana num dado intervalo de tempo (isto é, quanto maior o fluxo resultante de íons através da membrana), maior é a quantidade de carga que atravessa a membrana no mesmo intervalo. A relação entre a carga movimentada através da membrana e o intervalo de tempo considerado é a corrente elétrica que passa pela membrana (ou, mais precisamente, a **corrente iônica**). Assim, em princípio, o fluxo resultante de íons na membrana pode ser estimado pela medida da corrente elétrica que flui pela membrana. A relação entre essas duas grandezas é apresentada nas equações abaixo:

$$J_i = \frac{\Delta n_i}{\Delta t} \quad I = \frac{\Delta Q}{\Delta t} \quad \Delta Q = \Delta n_i z_i F \quad (1)$$

J_i é o fluxo resultante de um dado íon i através da membrana, Δn_i é o número de mols de i que atravessa a membrana no intervalo de tempo Δt . Para saber qual é a quantidade de cargas transportada através da membrana (ΔQ) no mesmo intervalo Δt , e assim calcularmos a corrente (I), é preciso calcular qual a quantidade de cargas que há nos Δn_i mols de íons i . Essa conversão de número de mols em quantidade de cargas é feita na terceira equação acima, multiplicando-se Δn_i pela valência do íon i (z_i) e pela constante de Faraday, que é o número de coulombs presente em um mol de cargas (seu valor é de aproximadamente $96.500 \text{ C mol}^{-1}$).

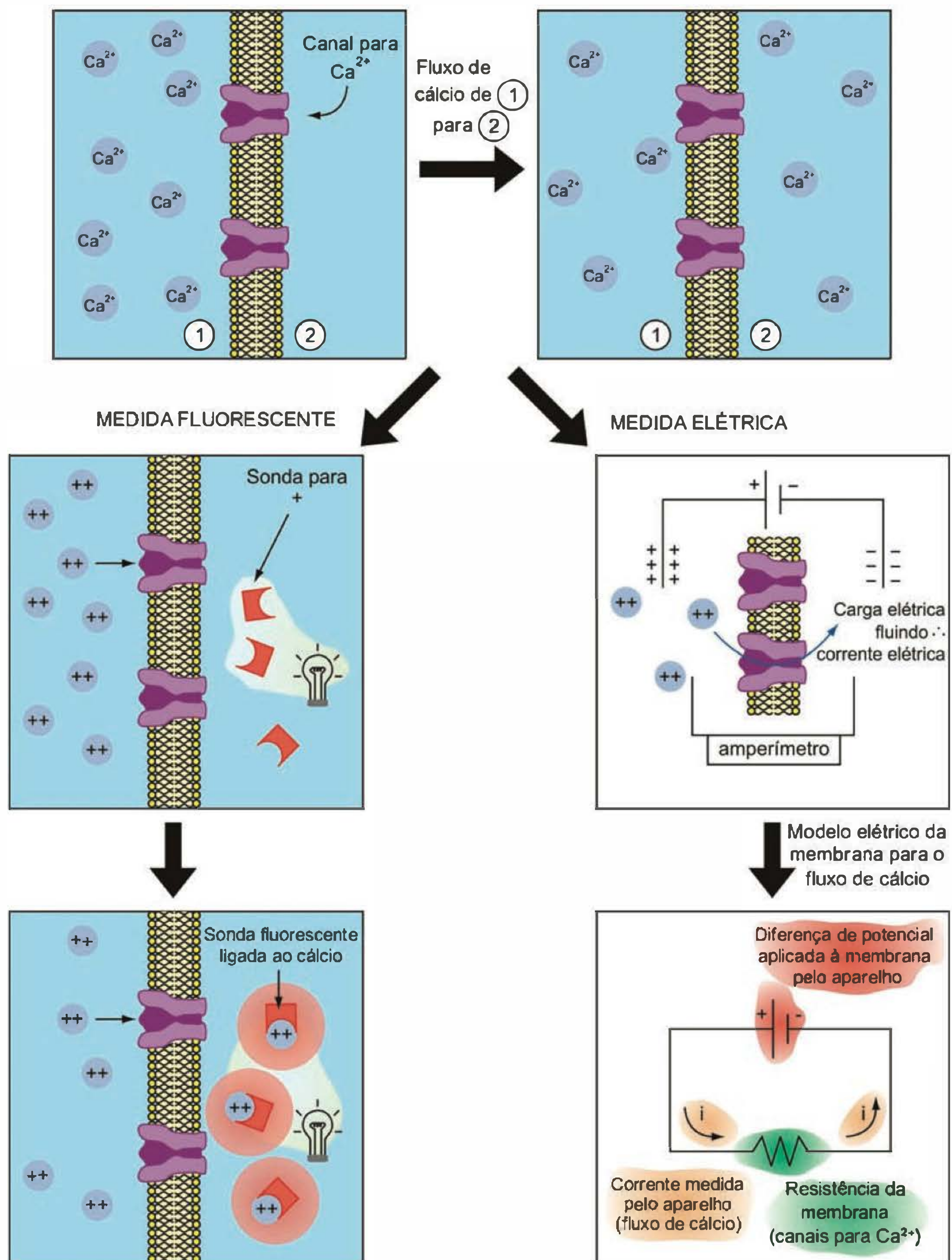


Fig. 2.10 Métodos para a determinação do transporte de íons através da membrana. Acima, a situação inicial e final de um fluxo resultante de íons Ca^{2+} do meio 1 para o meio 2 através de uma membrana permeável ao Ca^{2+} ; abaixo, dois tipos de metodologia empregados são ilustrados: à esquerda, medidas de fluorescência, à direita, medida elétrica.

Muito bem, vimos como o fluxo resultante de íons através da membrana pode ser determinado medindo-se a corrente elétrica que passa pela membrana. Mas que fatores podem fazer com que os íons *i* se movimentem através da membrana mais num sentido do que no outro? Esse assunto será explorado melhor no Capítulo 3, mas, por enquanto, podemos adiantar que **diferenças na concentração** do íon através da membrana e/ou **diferenças de potencial elétrico (ΔV) através da membrana** determinam com que intensidade os íons tendem a se movimentar do citoplasma para o interstício ou no sentido oposto.⁴

Se não houver diferenças de concentração do íon entre o citoplasma e o interstício, quanto maior for a diferença de potencial elétrico, maior será a tendência do íon em se movimentar de um lado para o outro da membrana. Ou seja, quanto maior for a diferença de potencial, maior será a corrente elétrica medida através da membrana.

Isso não significa, no entanto, que independentemente da membrana estudada, para uma mesma diferença de potencial elétrico observaremos a mesma corrente elétrica. Quanto mais proteínas transportadoras de íons uma membrana tiver, mais fácil será para os íons atravessarem a membrana. Porém, como isso afeta as propriedades elétricas da membrana? Para respondermos a essa pergunta, consideremos uma bicamada lipídica pura, sem proteínas, e uma membrana biológica, que contém proteínas transportadoras de íons.

Como discutimos antes, a bicamada oferece uma grande resistência à passagem de íons. Dito de outra forma, a bicamada oferece uma grande resistência à passagem de corrente. Assim, dizemos que a bicamada lipídica apresenta uma grande **resistência elétrica (R)**. Materiais que apresentam alta resistência elétrica são denominados **isolantes**. Por outro lado, uma membrana biológica, com as suas proteínas de transporte, apresenta uma resistência relativamente menor do que a bicamada pura, pois nesse caso os íons podem fluir através da membrana pelas proteínas. Assim, a membrana pode ser comparada a um isolante com defeitos. Então, para uma mesma diferença de potencial, a corrente elétrica medida na membrana será maior do que na bicamada.

Dessa forma, analisando-se duas grandezas físicas corriqueiras – a corrente e a resistência elétricas – podemos estimar o transporte de íons através das membranas e a eficiência com que as membranas, através de suas proteínas, medeiam esse transporte.

A resistência e a corrente estão relacionadas pela seguinte equação:

$$\Delta V = R \cdot I \quad (2)$$

No Sistema Internacional, a unidade de potencial elétrico é o *volt* (V), a unidade de corrente é o *ampère* (A) e a unidade de resistência é o *ohm* (Ω). Se a resistência se mantém constante independentemente da diferença de potencial aplicada, diz-se que o resistor obedece à Lei de Ohm.⁵ Como será discutido nos próximos capítulos, muitas vezes

as membranas não obedecem a essa Lei, e a resistência da membrana varia com a voltagem aplicada.

Às vezes, é preferível trabalhar não com a resistência elétrica da membrana, mas sim com o seu inverso, denominado **condutância elétrica (G)**. A condutância pode ser calculada pela fórmula: $G = 1/R$, e, portanto, quantifica a facilidade que a membrana oferece à passagem de corrente. Sua unidade no SI é o *siemens* (S).

Mas qual é a ordem de grandeza dessas voltagens, resistências e correntes nas membranas biológicas? As diferenças de potencial através das membranas variam de alguns poucos milivolts ($1 \text{ mV} = 0,001 \text{ V}$) nos eritrócitos a mais de 200 mV na membrana interna da mitocôndria. No entanto, os valores típicos de potencial de membrana são da ordem de 70 a 90 mV, em que o pólo negativo é o citoplasma. A resistência elétrica da membrana plasmática varia bastante de célula para célula e, mesmo numa única célula, esta pode apresentar grandes variações na resistência em resposta a estímulos específicos (Capítulo 6). Os valores de resistência elétrica das membranas biológicas são da ordem de 10^2 a $10^5 \Omega \cdot \text{cm}^2$.

A membrana, além de apresentar resistência elétrica, e assim ter as propriedades de um resistor, também se constitui num **capacitor**. Uma definição bastante genérica de capacitor é a de um dispositivo que armazena cargas.

Todos os materiais podem, em princípio, ser considerados capacitores, pois cargas elétricas podem ser acumuladas em qualquer tipo de material. Porém, a energia necessária para armazenar cargas varia, dependendo do material. Além disso, conforme vão sendo armazenadas cargas no material, cada vez é preciso mais energia necessária para armazenar outras cargas de mesmo sinal. A relação entre a energia gasta para armazenar uma dada quantidade de carga no capacitor é o potencial elétrico do capacitor. Esse potencial elétrico repele a aproximação de outras cargas de igual sinal, que para serem armazenadas no capacitor precisam de uma energia maior ainda, aumentando, assim, ainda mais o potencial.

Dessa forma, um capacitor eficiente é aquele que consegue armazenar uma grande quantidade de carga, Q , sem, no entanto, requerer um grande dispêndio energético que levaria ao surgimento de um potencial elétrico, V , muito elevado. A grandeza que quantifica a “eficiência” de um capacitor é a **capacitância**, C , definida como a relação entre a carga armazenada no capacitor e o potencial no capacitor, ou seja, $C = Q/V$. Mas do que depende a capacitância?

Se o capacitor armazenar cargas de sinal contrário ao mesmo tempo e em grande proximidade, sem, no entanto, permitir que essas cargas entrem em contato, o potencial elétrico das cargas positivas compensa o das cargas negativas, e vice-versa. Assim, o potencial resultante no capacitor se mantém pequeno.

Na verdade, a membrana é um capacitor muito eficiente, pois separa dois meios que contêm cargas (o citoplasma e o interstício) numa distância muito pequena (a espessura de uma bicamada lipídica é de aproximadamente 5 nm, ou 0,000000005 metro!). Com isso, as membranas biológicas permitem a aproximação muito grande entre cargas de sinais opostos, presentes nas suas duas interfaces lipídio/água, o que reduz imensamente o potencial elétrico na região da membrana.

⁴A diferença de potencial elétrico também é denominada **voltagem** ou **tensão elétrica**.

⁵Em muitos textos, a equação $\Delta V = Ri$ é tratada como se fosse a expressão matemática da Lei de Ohm. Na verdade, essa equação vale para qualquer resistor, obedeça ele à Lei de Ohm ou não.

A capacitância de uma membrana é dada pela Equação 3:

$$C = \epsilon \epsilon_0 \frac{A}{d} \quad (3)$$

em que ϵ e ϵ_0 são, respectivamente, a constante dielétrica relativa (aproximadamente 2 para bicamadas lipídicas) e a permitividade elétrica do vácuo ($8,85 \times 10^{-12} \text{ J}^{-1} \text{ C}^2 \text{ m}^{-1}$), A é a área da membrana e d , a sua espessura.

A permitividade elétrica é uma constante que está relacionada com a intensidade com que as interações elétricas entre partículas carregadas no vácuo decaem com o aumento da distância entre as partículas. Essas interações elétricas a distância tendem a ser mais fracas nos meios materiais do que no vácuo, o que é quantificado pela constante dielétrica do meio. As membranas têm uma constante dielétrica relativamente baixa se comparadas à água, cuja constante dielétrica é de aproximadamente 80.

Uma característica interessante mostrada na Equação 3 é que, quanto maior for a área da membrana, maior é a sua capacitância. Assim, a medida da capacitância da membrana plasmática pode trazer informações sobre a ocorrência de exocitose ou endocitose, pois, se ocorre fusão de vesículas à membrana, a área de membrana plasmática aumenta e, por conseguinte, a sua capacitância também aumenta. O contrário ocorre, por exemplo, em eventos de endocitose ou de divisão celular.

LEITURA ADICIONAL

1. Boron W, Boulpaep E. *Medical Physiology: A Cellular and molecular approach*. Philadelphia: Saunders, 2004.
2. Curi R, Miyasaka CK, Pompéia C, Procopio P. *Entendendo A Gordura: Os Ácidos Graxos*. Barueri: Manole, 2002.
3. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3 ed, New York: Worth, 2000.
4. Singer, SJ. Some early history of membrane molecular biology. *Annu. Rev. Physiol.* 66:1-27, 2004.

TRANSPORTE PASSIVO NA MEMBRANA

Joaquim Procopio

A movimentação de substâncias**Difusão simples**

- Relação entre *random-walk* e difusão
- Difusão e entropia
- Energia livre e entropia
- Potencial químico
- Relação entre força difusional e fluxo difusional
- Difusão na membrana
- Eletrodifusão
- Potencial eletroquímico

Eletrodifusão na membrana**Equilíbrio na membrana****A Força Eletrodifusional****Força movente**

- Equação de GHK
- Relação corrente *versus* voltagem na membrana íon-seletiva

Pressão osmótica e osmose

- Fluxo osmótico
- Equação de Vant'Hoff
- Pressão osmótica de uma solução e pressão de um gás ideal
- Fluxo de água
- Coeficiente de reflexão
- Vários solutos ao mesmo tempo com sigmas diferentes
- Osmose e filtração
 - Fluxo molar e fluxo de volume
- Potencial químico da água
 - Acoplamento entre fluxos de água e soluto
 - Osmolaridade e tonicidade

convecção. A **convecção** é o transporte de substâncias em massa ou em bloco. É eficiente para grandes distâncias. A movimentação em massa do sangue na corrente sanguínea é um exemplo de convecção. Em pequenas distâncias, no entanto, a **difusão** é o transporte predominante.

DIFUSÃO SIMPLES

A passagem de substâncias através da membrana celular e das paredes dos capilares depende essencialmente do processo de difusão, por duas razões: estas estruturas restringem muito a convecção e as distâncias são pequenas para que a difusão seja eficiente. Nos processos de sinalização local, parácrinos e autócrinos, assim como na transmissão sináptica, a difusão também é o mecanismo predominante do transporte de substratos.

Um exemplo rotineiro de difusão é observado quando uma gota de tinta de escrever é suavemente depositada no seio de uma massa de água. Após certo tempo desaparece qualquer vestígio da gota original e a coloração da água fica uniforme, indicando que as partículas de tinta distribuíram-se por toda a massa de água acessível. A difusão resulta da agitação térmica das moléculas e partículas. Na escala molecular não há repouso dos átomos e moléculas: como resultado da energia térmica do banho onde estão imersas, as partículas adquirem energia cinética. Somente no zero absoluto de temperatura é que cessa este movimento.

Os átomos, moléculas e partículas possuem uma velocidade térmica cujo valor médio é dado por uma fórmula proposta por Einstein:

$$\bar{v} = \sqrt{\frac{3kT}{m}} \quad (3.1)$$

onde m é a massa da partícula, k , a constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-23}$ joule/K) e T , a temperatura absoluta. A Equação 3.1 vale* tanto para moléculas quanto para partículas ou objetos maiores como uma bola de golfe.

A MOVIMENTAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS

A possibilidade de movimentar substâncias de um ponto a outro do organismo é fundamental para a sobrevivência dos seres vivos. Desta movimentação, conhecida como **transporte**, depende o aporte de nutrientes para as células e a eliminação de dejetos do organismo. Nos seres vivos há dois tipos fundamentais de transporte: a difusão e a

*Nota: Vale para a velocidade do centro de massa da partícula ou objeto.

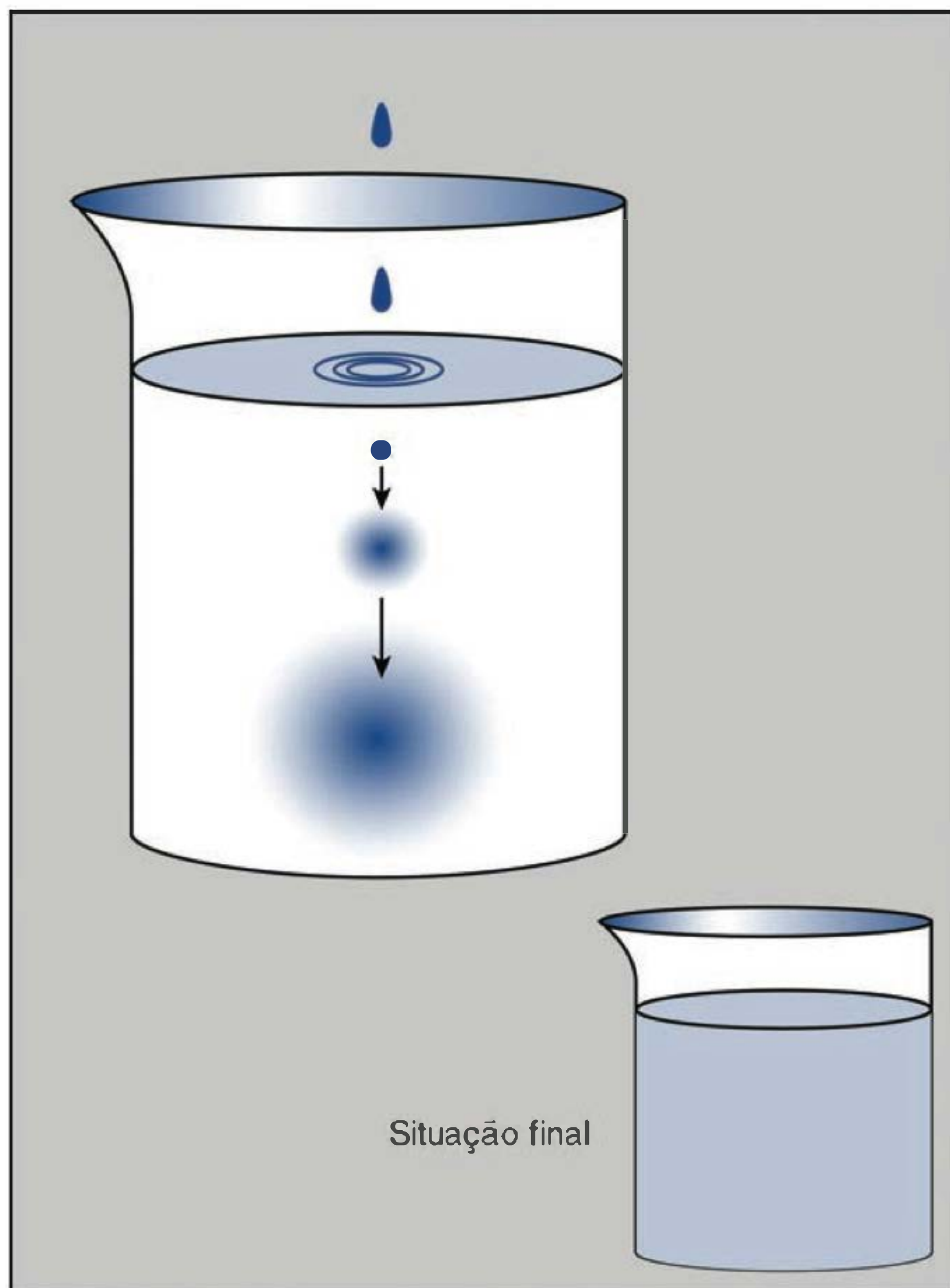


Fig. 3.1 Difusão de uma gota de tinta na água. Uma gota de tinta é colocada suavemente no interior de uma massa de água. As partículas componentes da gota difundem-se e, com o tempo, a coloração do líquido fica uniforme.

Por exemplo, para uma bola de golfe com uma massa de 50 gramas, num meio sem atrito, a Equação 3.1 dá uma velocidade $v = 2,5 \times 10^{-19}$ m/s. Para uma molécula de oxigênio, $v = 2.000$ m/s.

Consideremos uma molécula de glicose (massa = 3×10^{-25} quilogramas) na água. Segundo a Equação 3.1, ela teria uma velocidade térmica média de 203 m/s (aproximadamente 720 km/hora). A molécula de glicose, no entanto, nunca chega a atingir esta velocidade pois choca-se constantemente com as moléculas de água, perde velocidade em cada choque, mas a recupera do banho térmico.

Se pudéssemos observar uma molécula de glicose veríamos que seu movimento é uma sequência de corridas e choques, com mudança de direção. No entanto, esta observação não é possível, uma vez que não há como visualizar a molécula. A bola de golfe, por outro lado, pode ser facilmente observada mas sua ínfima velocidade térmica a faz parecer imóvel.

Como podemos, então, observar a agitação térmica das partículas? Devemos, para tal, buscar objetos suficientemente grandes para serem observados num microscópio convencional, mas ao mesmo tempo suficientemente pequenos para que sua velocidade térmica produza um

deslocamento visível. A natureza nos brinda com esses objetos: as **partículas brownianas**. Uma partícula de fumaça é um bom exemplo desses extraordinários objetos. Fazendo incidir um feixe de *laser* na fumaça e observando ao microscópio com fundo escuro vê-se que cada partícula da fumaça aparece como um ponto de luz que salta continuamente. Este é o **movimento browniano**, também conhecido como *random-walk*. Uma partícula de fumaça tem massa da ordem de 10^{-15} kg e, portanto, sua velocidade térmica é de aproximadamente 2×10^{-3} m/s = 2 mm/s. Esta velocidade é perfeitamente observável num microscópio. Ao chocar-se com grupos de moléculas de ar no seu caminho a partícula de fumaça muda continuamente de direção, cedendo ou recebendo energia das moléculas do ar. Dessa maneira, a partícula de fumaça não consegue nunca adquirir sua velocidade térmica final, mas atinge uma velocidade média muito menor. A Figura 3.2 mostra um exemplo do movimento browniano.

No século 19, o botânico escocês Robert Brown observou que grãos de pólen suspensos na água apresentavam movimentação aleatória espontânea que agora sabemos serem exemplos de movimento browniano.

A partícula browniana, embora tenha movimento aleatório, afasta-se continuamente de um ponto arbitrário de origem, uma vez que, no plano, a probabilidade dos saltos que afastam a partícula da origem é maior do que nos saltos que aproximam a partícula da origem. Analisando o movimento num plano, a distância (x) da

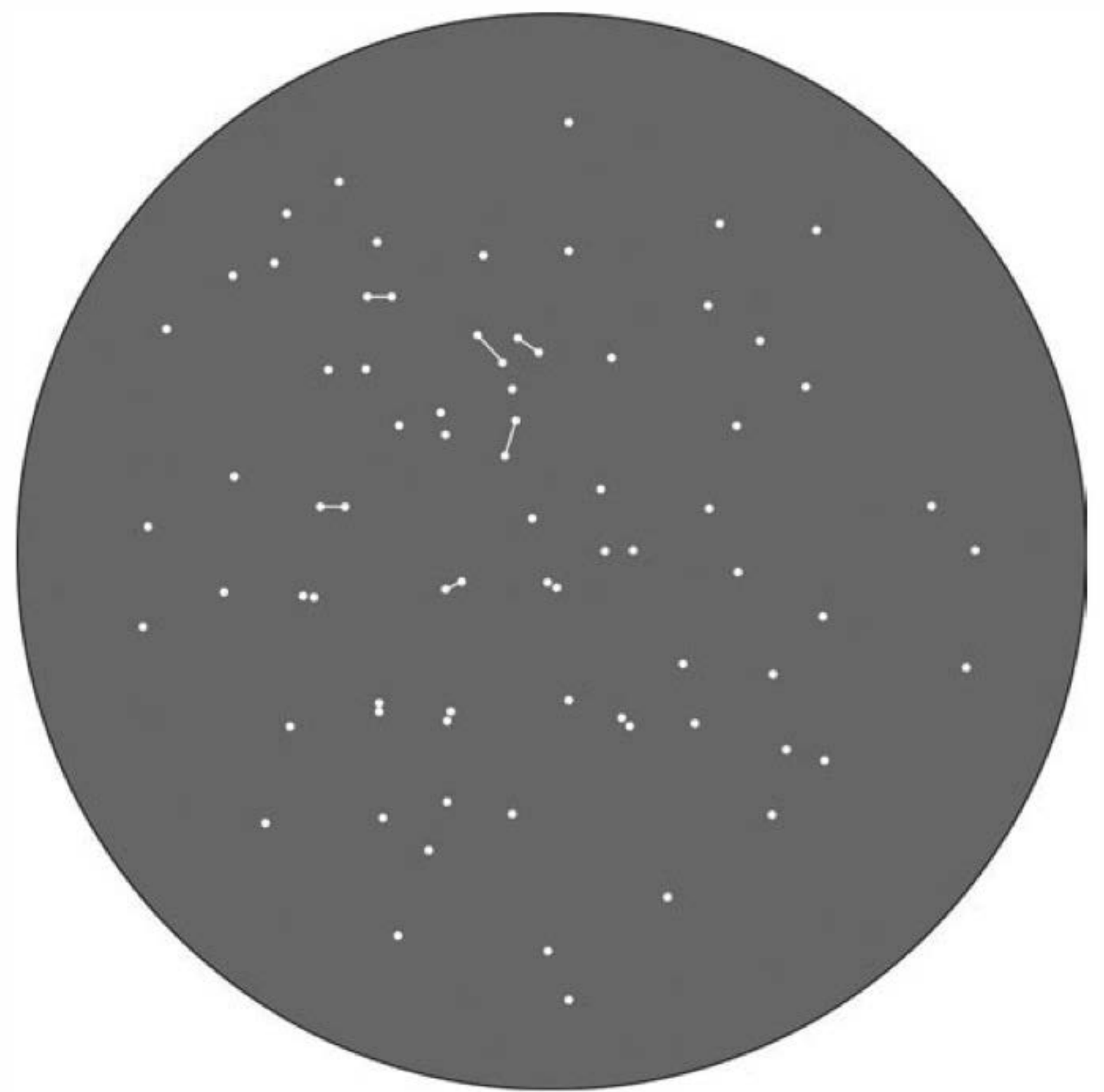


Fig. 3.2 Exemplo de movimento browniano (MB). Esquema de um campo microscópico em fundo escuro mostrando partículas de fumaça. Esquema do percurso de uma partícula executando MB. A partícula browniana executa um movimento aleatório sendo movida pela sua energia térmica e freada pelas colisões com as moléculas de água.

partícula a origem aumenta com o passar do tempo, de acordo com:

$$\bar{x} = \sqrt{2 \times D \times t} \quad (3.2)$$

onde D é o **coeficiente de difusão** e t o tempo. O coeficiente de difusão é uma medida da “facilidade” com que a partícula se move e depende do tamanho e forma da partícula, da viscosidade do meio e da temperatura (ver adiante). A velocidade de afastamento não deve ser confundida com a velocidade térmica da Equação 3.1.

Uma única partícula, no entanto, não apresenta o fenômeno de difusão porque ela não apresenta tendência alguma de movimento. Um filme do movimento aleatório de uma única partícula, se passado ao contrário, terá um aspecto igual ao do original, ou seja, ninguém poderá afirmar com segurança se o filme está rodando na ordem correta. Isto significa que a movimentação de uma única partícula é um processo reversível e não pode ser usado para identificar o sentido da passagem do tempo. Portanto, o fenômeno da difusão somente pode ser definido para um número grande de partículas.

Relação entre *random-walk* e difusão

Vimos que o movimento térmico de uma partícula solitária é um fenômeno aleatório. No entanto, uma coleção de partículas ou moléculas apresenta um comportamento coletivo ou estatístico bastante previsível. Se colocarmos 1.000 partículas de tinta na água, num dado ponto, elas irão afastar-se da origem cada uma numa dada direção. Como resultado, as partículas vão se distribuir por todo o volume da massa de água. Consideremos a região de transição entre a gota de tinta e a água. Nesta região, a concentração de partículas de tinta decai progressivamente, de modo contínuo. A concentração é máxima no interior da gota e zero na água pura. A taxa com que a concentração decai com a distância é o **gradiente de concentração**, a ser definido adiante.

Considere, na Figura 3.3, duas camadas, A e B, de partículas separadas por uma distância d .

A meia distância entre as camadas vamos considerar um plano imaginário, P. Como consequência do seu movimento aleatório, uma certa fração das partículas da camada A vai atravessar o plano P, passando para o lado B. O mesmo pode-se dizer em relação às partículas da camada B, que irão passar para o lado A. Suponha que o estoque de partículas nas camadas A e B seja continuamente reposto de modo que o número de partículas em cada camada é constante (isto efetivamente ocorre).

O número de partículas vindas de A e atravessando o plano P, no sentido A→B, a cada segundo, constitui um **fluxo** de partículas simbolizado por $\text{Fluxo}_{A \rightarrow B}$.

O número de partículas por segundo vindas de B e atravessando o plano P no sentido B→A é o $\text{Fluxo}_{B \rightarrow A}$.

Esses fluxos são designados **unidirecionais** porque estabelecem o sentido do movimento das partículas. Os fluxos unidirecionais dependem de três fatores: do número de partículas na camada de origem, da fração das partículas que chegam ao plano P e do tempo médio que cada partícula leva para viajar de cada camada (A ou B) até o plano central P. A fração das partículas que consegue chegar ao plano P diminui com a distância ($d/2$) da camada de ori-

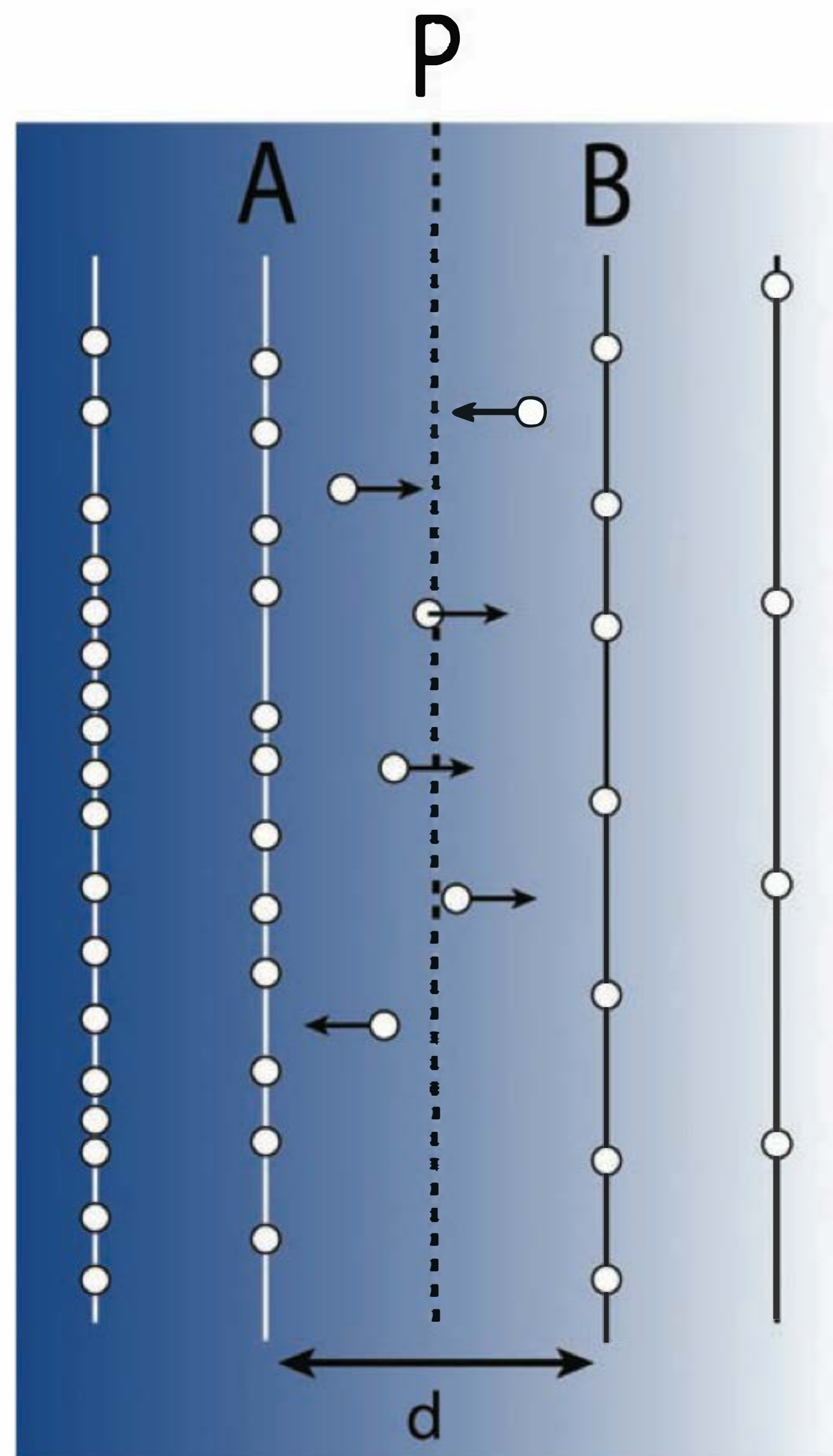


Fig. 3.3 Frentes de fluxo. No plano A (frente de fluxo A) existe uma maior concentração de partículas que no plano B, o que resulta num maior número de partículas passando no sentido A para B do que no sentido B para A, através do plano imaginário, P.

gem ao plano central porque a probabilidade de uma partícula que sai da camada A ou B chegar em P diminui com o aumento da distância AP ou BP. O tempo médio de percurso entre a camada A ou B e o plano central depende de dois fatores: da distância da camada ao plano central ($d/2$) e da velocidade média* da partícula na direção x. Os fluxos unidirecionais podem, então, ser expressos:

$$\begin{aligned} \text{Fluxo}_{A \rightarrow B} &= N_A \times K \times (v/d) \\ \text{Fluxo}_{B \rightarrow A} &= N_B \times K \times (v/d) \end{aligned}$$

onde:

N_A = número de partículas na camada A

N_B = número de partículas na camada B

v = velocidade média das partículas na direção x

d = distância entre as camadas A e B

A unidade de fluxo, neste caso, é **partículas por segundo** e K é uma constante de proporcionalidade.

*Nota: Esta velocidade média não é aquela da fórmula de Einstein, mas a velocidade de afastamento da origem, que pode ser calculada pela Equação 3.2.

No entanto, para especificar melhor o fluxo, devemos levar em conta a área. Dividindo os dois lados da equação do fluxo pela área A temos:

$$\frac{\text{Fluxo}_{A \rightarrow B}}{A} = \frac{N_A}{A} \times K \times \frac{v}{d} = C_A \times K \times \frac{v}{d} \quad (3.3a)$$

$$\frac{\text{Fluxo}_{B \rightarrow A}}{A} = \frac{N_B}{A} \times K \times \frac{v}{d} = C_B \times K \times \frac{v}{d} \quad (3.3b)$$

onde N/A é a **concentração** de partículas na superfície (C_A ou C_B). Os fluxos divididos pela área são, na realidade, densidades de fluxo, mas serão agora denominados simplesmente "Fluxos".

Vamos supor que a concentração de partículas é maior no plano A que no plano B.

Das Equações 3.3, percebe-se que haverá um maior fluxo de partículas atravessando o plano central no sentido de A para B do que partículas atravessando no sentido de B para A. A diferença entre este número resulta num **transporte** de partículas definido como **fluxo resultante**. O fluxo resultante é a diferença entre os dois fluxos unidirecionais:

$$\frac{\text{Fluxo}_{\text{resultante}}}{\text{Área}} = (C_A - C_B) \times K \times \frac{v}{d} \quad (3.4)$$

A fórmula do fluxo resultante ainda precisa ser melhorada. A velocidade difusional é um termo cuja definição não é simples. É possível perceber que a velocidade difusional média da partícula depende da frequência dos saltos aleatórios e do comprimento médio dos saltos. Existe, no entanto, um parâmetro que descreve mais rigorosamente a movimentação da partícula, levando em conta a frequência dos saltos e o comprimento médio dos saltos, com a velocidade difusional média aparecendo implicitamente. O **coeficiente de difusão** (D) é este parâmetro:

$$D = (1/2) \text{ frequência de saltos} \times (\text{comprimento médio dos saltos})^2 \quad (3.5)$$

A frequência dos saltos, por sua vez, depende da temperatura, enquanto o comprimento médio dos saltos depende da **mobilidade mecânica** (B), um parâmetro que mede a facilidade com que a partícula move-se no meio. A **mobilidade mecânica** depende do grau de atrito da partícula com o meio. Quanto **menor** o atrito, menor a frequência de choques, **maior** a mobilidade e maior o comprimento médio dos saltos. Para que a partícula possa mover-se de modo eficiente ela necessita, além da mobilidade, também de energia térmica, cujo valor é dado por kT . Dessa maneira, o coeficiente de difusão pode ser também expresso por:

$$D = k \times T \times B \quad (3.6)$$

onde B é a **mobilidade mecânica** de 1 partícula e deve ser distinguida da **mobilidade elétrica** que vai aparecer mais à frente. A unidade de B é: $\text{m} \times \text{s}^{-1} \times \text{N}^{-1}$; k é a constante de Boltzmann.

A **mobilidade mecânica molar** (B_{molar}) é igual à mobilidade mecânica de 1 partícula dividida pelo número de Avogadro (N_A):

$$B_{\text{molar}} = B_{\text{partícula}} / N_A$$

A Equação 3.6 ilustra bem o efeito da temperatura e da mobilidade na movimentação da partícula. No zero absoluto, apesar de existir a mobilidade não há movimento, uma vez que a energia térmica da partícula é nula, ou seja, ela não apresenta mais saltos.

O raciocínio que levou até a Equação 3.4 pode ser estendido a um sistema real onde as camadas de partículas funcionam como frentes de fluxo e existem em número muito grande. Na zona de transição entre a solução concentrada e a diluída, as várias frentes de fluxo têm números um pouco diferentes de partículas. Finalmente, o fluxo resultante de partículas pode ser expresso como:

$$\text{Densidade de fluxo resultante} = -D \times \frac{C_A - C_B}{d} = -D \frac{\Delta C}{\Delta x} \quad (3.7)$$

onde v e K da Equação 3.4 foram englobados no coeficiente de difusão. A densidade de fluxo resultante é agora designada simplesmente FLUXO. O coeficiente de difusão tem dimensão de $\text{cm}^2 \times \text{s}^{-1}$ e, portanto, na Equação 3.7, as concentrações são volumétricas (partículas $\times \text{cm}^{-3}$) e não mais superficiais. O sinal negativo na frente de D indica que o fluxo é orientado contra o gradiente de concentração. A Equação 3.7 é conhecida como **1ª lei de Fick da difusão**. O fluxo resultante é normalmente expresso em unidades molares e é específico para um dado substrato ou substância S :

$$\text{Fluxo}_{\text{result}}^S = \frac{\text{Número de moles de } S}{\text{intervalo de tempo} \times \text{área}} \Rightarrow \frac{\text{mol}}{\text{s} \times \text{cm}^2} \quad (3.8)$$

onde o "número de moles de S " refere-se ao número de moles atravessando o plano central, durante o intervalo de tempo. Multiplicando-se o numerador e o denominador da Equação 3.8 por uma distância d o fluxo não se altera e pode ser expresso numa forma alternativa:

$$\begin{aligned} \text{Fluxo} &= \frac{(\text{Número de moles}) \times \text{distância}}{\Delta t \times \text{área} \times \text{distância}} = \\ &= \frac{\text{Número de moles}}{\text{volume}} \times \frac{\text{distância}}{\Delta t} \end{aligned} \quad (3.9)$$

Da Equação 3.9 conclui-se que:

$$\text{Fluxo} = \text{concentração} \times \text{velocidade}$$

onde a concentração tem unidades de $\text{mol} \times \text{cm}^{-3}$. A Equação 3.9 é uma expressão muito útil do fluxo e será empregada mais à frente.

Difusão e entropia

Embora a difusão tenha um caráter aleatório ou casual, este fenômeno segue leis termodinâmicas bem definidas. Quando se analisa o movimento de uma ou poucas partículas, o caráter aleatório é evidente. Mas, à medida que estudamos uma população maior e maior de partículas, o fenômeno adquire caráter previsível ou **determinístico**.

Por exemplo, considere uma caixa dividida em duas partes por uma divisória, como está na Figura 3.4.

Na parede divisória há uma portinhola que pode ser aberta ou fechada. Seja uma partícula browniana no lado

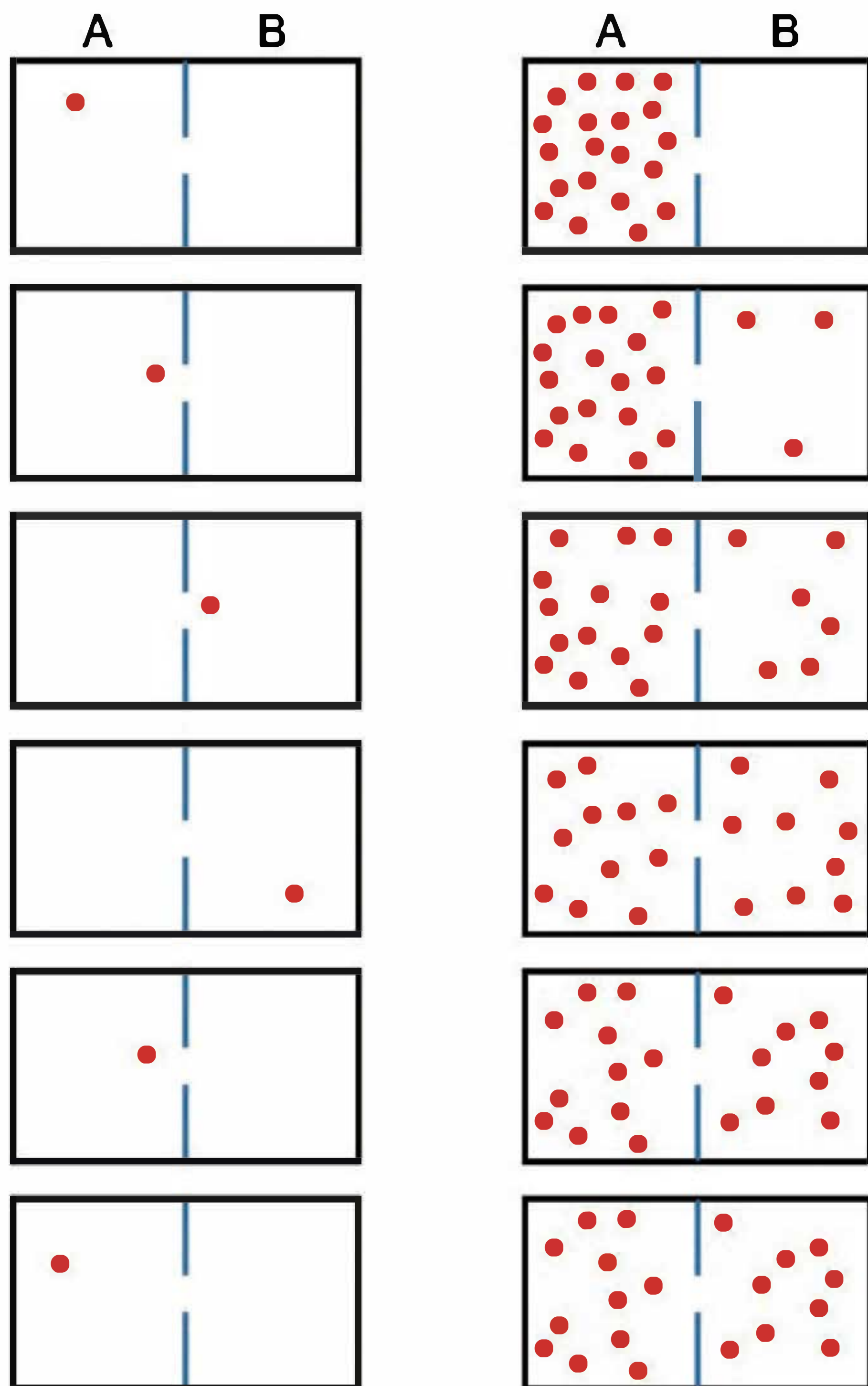


Fig. 3.4 Coluna esquerda: Uma caixa é dividida em 2 compartimentos que podem ser acessados por uma partícula livre passando através do orifício na parede central. A partícula visita, aleatoriamente, os dois lados da caixa. Explicação no texto. Coluna direita: Com 20 partículas inicialmente no lado A da caixa o sistema evolui de modo irreversível para a situação no último quadro de baixo.

A da caixa. Abrindo-se a portinhola, a partícula tem livre acesso ao lado B e, ocasionalmente, vai passear por lá. Após algum tempo, a partícula volta novamente ao lado A. Se observarmos a partícula solitária durante um longo período de tempo, veremos que ela não tem qualquer comportamento previsível. Um filme da movimentação desta partícula poderá ser passado de trás para a frente e ninguém perceberá.

No entanto, se 20 partículas forem colocadas no lado A da figura, vamos observar que há uma clara tendência para que as partículas passem de A para B. Após atingido um momento em que o número de partículas em A é mais ou menos igual ao número em B, a distribuição de partículas entre A e B permanece quase invariante no tempo. A partir de certo momento, o número de partícu-

las em A e B estabiliza-se e **flutua** ao redor da média 10. A probabilidade de encontrarmos, num dado intervalo de tempo, as 20 partículas reunidas no lado A pode ser considerada ínfima. Neste caso, um filme do processo, se passado ao contrário, mostrará uma evolução claramente absurda do sistema de partículas. O que mudou no sistema? O que se perdeu ao passarmos da situação inicial à final?

É possível comprovar que a probabilidade do sistema contendo 10 partículas de cada lado (designado por 10|10) é muito maior que aquela de um sistema com 20|0 ou 0|20. Desta maneira, o sistema evolui espontaneamente da situação de 20|0 para aquela de 10|10 por ser este último estado muito mais provável que o primeiro (Figura 3.4, coluna direita). Mais precisamente, podemos afirmar que o estado 10|10 pode ser obtido através de um número muito maior de combinações de partículas, como veremos adiante. O estado 20|0, por exemplo, só pode ser obtido por uma única combinação, com todas as partículas no lado A. O conjunto de todos os arranjos possíveis de partículas, onde cada partícula tem uma identificação ou rótulo, constitui o conjunto de **microestados** do sistema. Os arranjos onde não levamos em conta os rótulos das partículas são os **macroestados** (Figura 3.5).

Apesar de 20 partículas serem um bom número para entender a tendência evolutiva do sistema, é mais simples raciocinarmos com um número um pouco menor. Por exemplo, considere a caixa dividida ao meio e contendo quatro bolinhas identificadas com números 1, 2, 3 e 4. Você pode arranjar essas bolinhas entre as duas metades da caixa, de 16 maneiras diferentes. Mas, para um indivíduo míope, que não consegue ler os números nas bolinhas, existem apenas 5 arranjos possíveis, os macroestados ***|*, **|**, *|***, ****|0 e 0|****. Os macroestados ****|0 e 0|**** possuem apenas 1 microestado cada um. Para um indivíduo que consegue ler os números nas bolinhas, o macroestado ***|* pode existir como 4 microestados: [123|4], [124|3], [134|2], [234|1]. O macroestado **|** possui 6 microestados possíveis, que são: [23|41], [13|42], [12|34], [14|23], [34|12], [24|13], sendo, portanto, o mais provável. Como consequência, o sistema vai evoluir para este macroestado.

A **entropia** do sistema (S), em cada macroestado, é definida como:

$$S = k \ln N \quad (3.10)$$

onde N é o número de microestados compatíveis com aquele particular macroestado e k a constante de Boltzmann. A Tabela 3.1 resume as possibilidades, seus microestados e entropias.

Tabela 3.1

Macroestado		Número de Microestados (N)	$S = k \ln N$
****		1	≈ 0
	****	1	≈ 0
*	***	4	1,39 k
***	*	4	1,39 k
**	**	6	1,59 k

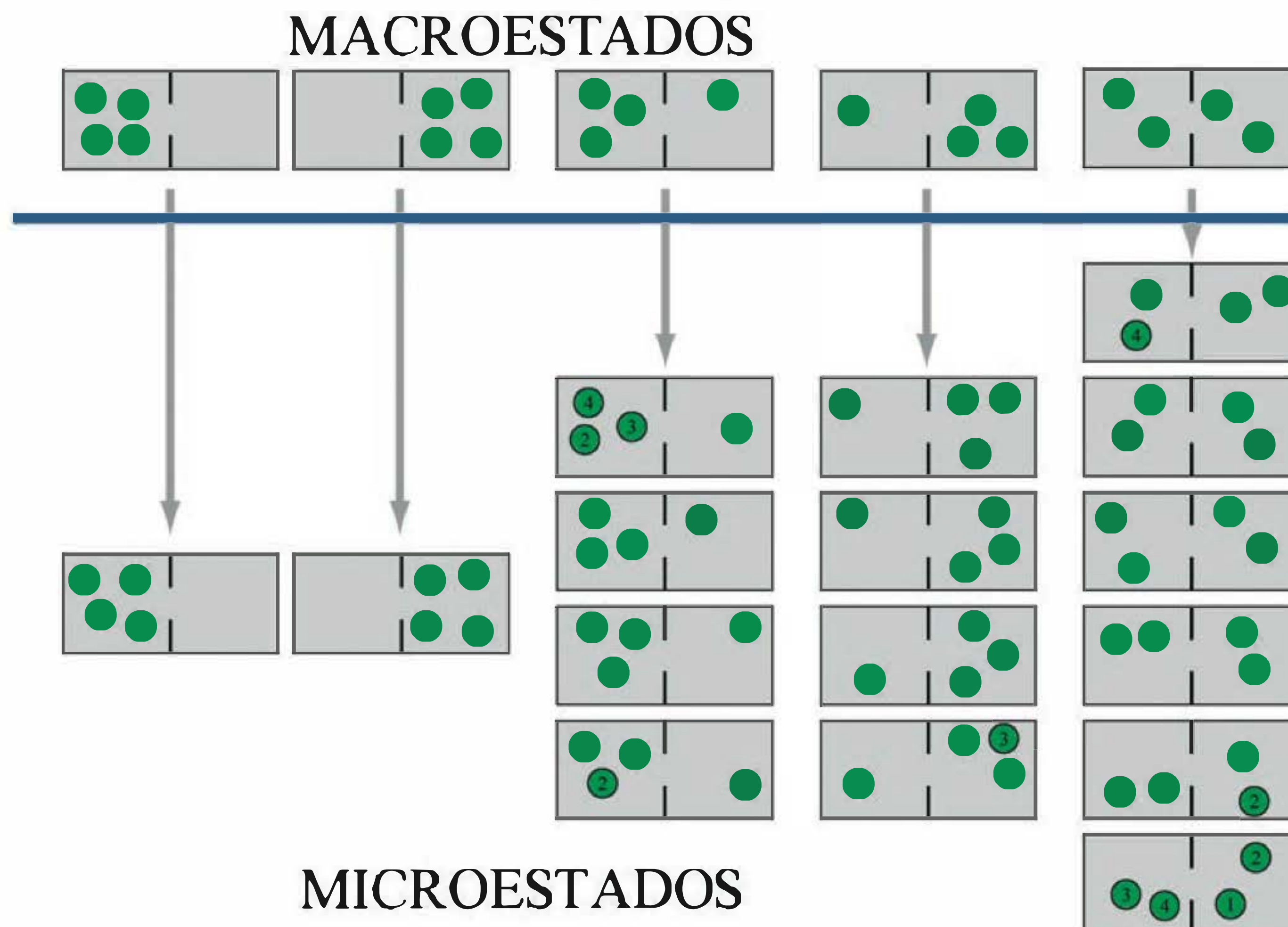


Fig. 3.5 Estados e microestados de um sistema de partículas em uma caixa com 2 compartimentos. Explicação no texto. Cada estado caracteriza-se pela distribuição das partículas, sem consideração de seus rótulos. Quando é possível identificar os rótulos das partículas, cada estado apresenta vários subestados ou microestados.

Energia livre e entropia

Embora os fluidos biológicos sejam soluções aquosas, para entender os conceitos que vamos descrever a seguir é mais conveniente analisar o comportamento de um gás, que é um sistema muito mais simples que uma solução aquosa. Considere um gás confinado dentro de uma câmara cilíndrica dotada de um êmbolo, como mostra a Figura 3.6.

Se o êmbolo for afastado da posição 1 para a posição 2, as moléculas de gás imediatamente vão ocupar todo o volume disponível. Portanto, se a trava for retirada da posição 1, o êmbolo é empurrado até a posição 2, espontaneamente, pelas moléculas do gás. Se um pequeno peso P for colocado sobre o êmbolo, ele pode ser levado da posição 1 para a 2, ganhando energia potencial gravitacional. Este ganho de energia do peso foi fornecido pelos choques das moléculas do gás contra o êmbolo que cederam ao êmbolo parte de sua energia cinética. Neste processo, as moléculas do gás realizaram um **trabalho**. É natural supor que o gás tenha se esfriado ao ceder energia cinética para o êmbolo levantar o peso e isto ocorre efetivamente. Essa energia térmica perdida pelo gás pode, no entanto, ser facilmente recuperada se o gás entrar em equilíbrio térmico com o meio ambiente, o que é também fácil. Como o equilíbrio térmico é facilmente obtido, isto nos sugere que um gás pode funcionar como uma máquina térmica retirando calor do meio ambiente e cedendo este calor para energia potencial gravitacional de um peso. Uma vez no alto, este peso poderia ser conectado a uma roldana ligada a um gerador e, ao cair o peso, o sistema poderia produzir energia elétrica. Aparentemente, com esse

mecanismo, poderíamos resolver o problema de energia da humanidade, uma vez que a energia térmica é gratuita (vem do Sol, que é uma fonte inesgotável de energia). No entanto, no processo descrito anteriormente, apesar de ter recuperado sua energia térmica, algo se perdeu neste gás ao passar o êmbolo da posição 1 para a 2. Ou seja, não é fácil recuperarmos a situação inicial, 1, para iniciar um novo ciclo. O que foi perdido? Essa fração da perda é uma forma de energia independente da energia cinética térmica do gás, e que depende da **configuração** especial do conjunto das moléculas de gás.

Para descrever essa energia usa-se o termo **energia livre de Gibbs**, definido por:

$$G = U + pV - TS \quad (3.11)$$

onde U é a energia interna, T , a temperatura absoluta e S , a entropia.

Vamos calcular todo o trabalho que pode ser extraído da expansão do gás (a temperatura constante), estando ele a uma pressão inicial P . Esse trabalho, para ser extraído de forma eficiente, tem de ser em pequenos passos, de modo que a temperatura do gás nunca fique muito menor que aquela do banho. Mais rigorosamente, a expansão tem de ser feita em um processo **reversível**. Para tal, precisamos modificar o sistema de modo que, ao invés do peso de massa fixa, tenhamos um montículo de areia sobre o êmbolo. Retirando a areia de grão em grão o êmbolo vai subindo ao mesmo tempo que a temperatura do gás mantém-se sempre em equilíbrio com o exterior. Cada grão de areia retirado deve ser colocado numa plataforma externa na mesma altura de onde foi retirado (Figura. 3.6).

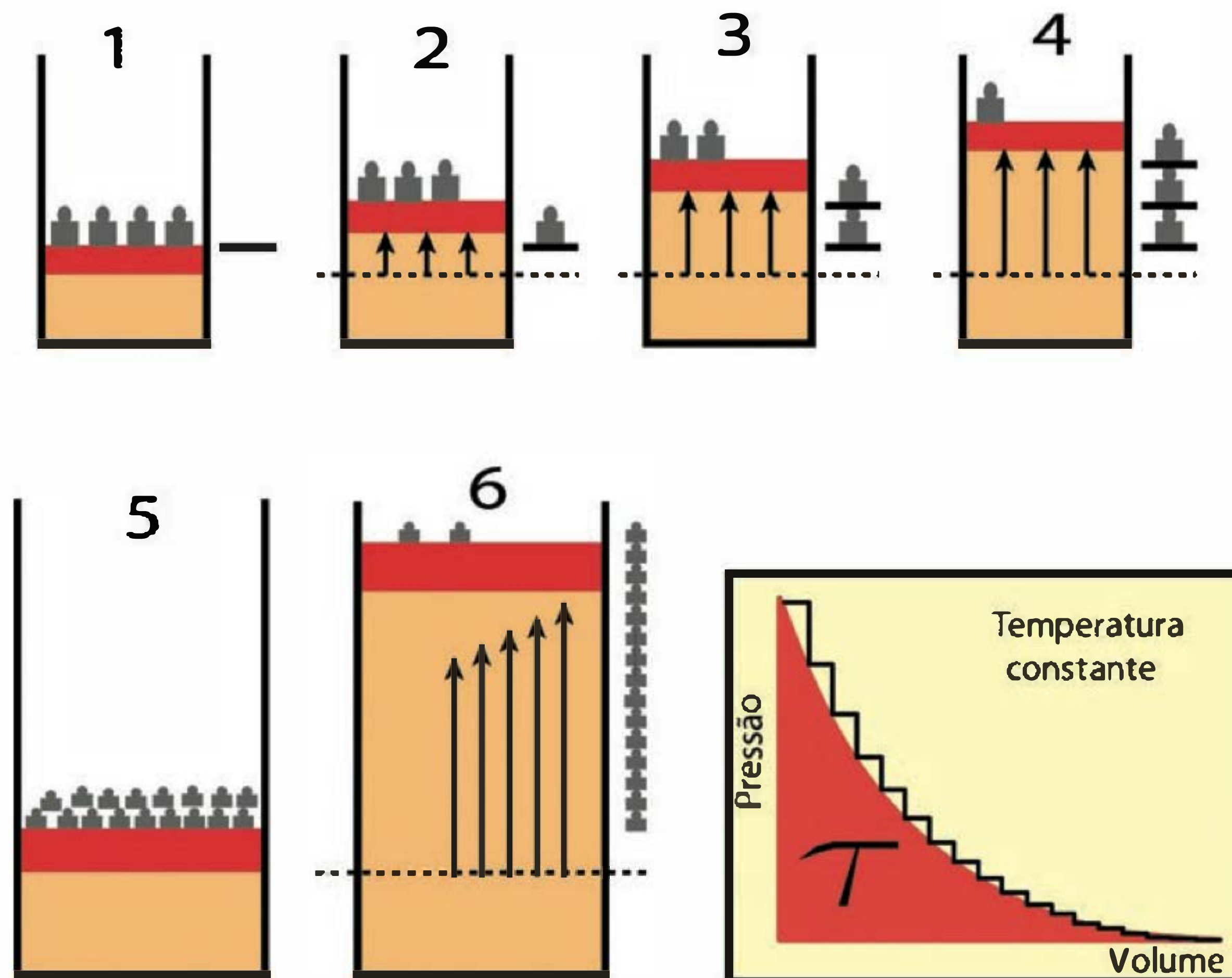


Fig. 3.6 Diferentes etapas na expansão isotérmica de um gás. Em (1) a pressão do gás é contrabalançada por 4 pesos. Ao retirar 1 dos pesos e colocá-lo na mesma altura o sistema adquire a situação (2). Retirando-se o segundo peso tem-se a condição (3) e retirando-se o terceiro peso a condição (4). O trabalho efetuado pelo gás foi armazenado na energia potencial dos 3 pesos. Num experimento mais próximo do ideal aumenta-se o número de pesos e diminuem-se suas massas, como mostrado em (5) e (6). O trabalho realizado pela expansão isotérmica do gás é a área vermelha sob o gráfico Pressão *versus* Volume.

Fazendo-se esse processo de modo lento e reversível e mantendo-se a temperatura constante, podemos extrair do gás todo o seu potencial de realizar trabalho. Assim, o gás estará na situação final a uma pressão muito pequena e num volume enorme. A energia livre do gás terá sido toda transferida para energia potencial gravitacional dos grãos de areia. O trabalho (τ) realizado pelo gás é igual à área sob o gráfico p *versus* V e, portanto:

$$\begin{aligned}\tau &= \int_{\text{inicial}}^{\text{final}} p \, dV = nRT \int_{\text{inicial}}^{\text{final}} \frac{1}{V} \, dV = nRT \ln \left(\frac{V_{\text{final}}}{V_{\text{inicial}}} \right) = \\ &= nRT \ln \left(\frac{C_{\text{inicial}}}{C_{\text{final}}} \right)\end{aligned}\quad (3.12)$$

onde $C = n/V$ e $pV = \text{constante}$.

O trabalho que 1 mol de gás pode executar partindo de uma dada concentração inicial C_{inicial} é: $\tau = \tau_0 + RT \ln C_{\text{inicial}}$, onde τ_0 é uma constante.

Este trabalho é igual à variação da energia livre do gás ao passar da situação inicial até uma situação final padrão, ou seja:

$$\Delta\tau = \Delta G = \Delta U + \Delta(pV) - \Delta(TS) = \text{zero} + \text{zero} - T \Delta S$$

Mas: $T \Delta S = \Delta Q$, onde ΔQ é o calor que o gás absorveu do banho térmico.

Ou seja, o gás converteu o calor recebido em trabalho realizado. Portanto, o trabalho para elevar os grãos de areia

não veio da energia interna do gás, mas da energia térmica do banho, que cedeu ao gás uma certa quantidade de calor.

As moléculas do gás, por sua vez, cederam ao êmbolo sua energia cinética e, portanto, apenas transferiram ao êmbolo a energia que absorveram do banho térmico. Também verificamos que a diminuição da energia livre do gás ocorreu à custa de um aumento de entropia. Este calor, proveniente do banho térmico, é que foi convertido em trabalho útil. Dessa maneira, o gás, juntamente com o pistão, funcionou como uma **máquina térmica**, convertendo calor em trabalho.

No entanto, a segunda lei da Termodinâmica estabelece que é impossível manter o processo descrito de modo cíclico e, portanto, nosso êmbolo serve apenas para “uma viagem”, não conseguindo fornecer trabalho de modo contínuo ou cíclico.

Observe que, ao final do processo, quando o gás tiver exaurido sua capacidade de realizar trabalho, ainda terá a mesma energia térmica (ou energia interna), uma vez que a sua temperatura não mudou. Percebemos que um gás comprimido possui energia livre, que é uma forma de trabalho armazenado!! Bem, mas o que tem um gás a ver com as soluções biológicas?

Na realidade, existem muitas semelhanças entre as moléculas de um gás e as moléculas de um soluto dissolvidas em água. O gás é, no entanto, um sistema cuja descrição é muito mais simples.

As moléculas em solução aquosa também tendem a ocupar o maior volume possível na solução e possuem, por-

tanto, energia livre, da mesma forma que no gás. Apesar de terem seus movimentos tolhidos pela água, as moléculas do soluto possuem a mesma energia livre por mol que as moléculas do gás e a mesma velocidade térmica. Assim, a energia livre de um mol de soluto S em solução é dada por:

$$\text{Energia livre por mol de S} = \text{constante} + RT \ln C_s \quad (3.13)$$

da mesma forma que no caso do gás. Este é o **potencial químico** do soluto.

Nas soluções biológicas, como a velocidade de difusão do soluto é muito menor que no gás, e, além disso, a temperatura é melhor controlada, existem condições para um aproveitamento razoavelmente eficiente da energia livre acumulada numa coleção de moléculas. Concluimos, do exposto, que as moléculas de um soluto, dissolvidas na água, têm um potencial de realizar trabalho, pelo simples fato de estarem reunidas ou concentradas num dado compartimento. Quanto maior a concentração, maior será a densidade de energia livre, ou a energia livre por mol e maior o potencial de realizar trabalho. Nos seres vivos há vários sistemas que armazenam energia na forma de potencial químico. Uma outra forma de armazenamento de energia livre é nas ligações químicas de alta energia, como no caso da molécula de ATP. Mais interessante ainda é o fato de que, nos seres vivos, ocorre interconversão entre essas duas formas de energia, e nos dois sentidos. Um exemplo é a síntese de ATP na mitocôndria, a partir da energia livre armazenada no potencial eletroquímico de prótons através da membrana mitocondrial interna. Em sentido oposto, temos o transporte ativo onde as moléculas de substrato são acumuladas usando a energia do ATP. Uma outra forma de energia, estudada em outros capítulos, é o **potencial redox**.

Potencial químico

O trabalho que um gás pode realizar ao passar de uma condição 1 para uma condição 2 foi calculado, na Equação 3.12, como

$$\tau = RT \ln(C_1/C_2)$$

Este trabalho corresponde à variação de uma grandeza, o **potencial químico** (μ), que vale tanto para um gás como também para um soluto S na água. Assim, temos:

$$\mu = \mu_o + RT \ln C_s$$

onde o termo μ_o é o potencial *standard*.

O potencial químico corresponde à energia potencial armazenada na configuração ou arranjo particular das moléculas do gás (a configuração). Percebemos, então, que o potencial químico depende do modo em que as moléculas de gás estão distribuídas, neste caso, a concentração (não consideramos aqui o termo constante). Quanto mais comprimido o gás, maior sua concentração e maior seu potencial de realizar um trabalho.

O potencial químico é uma forma de energia potencial e, portanto, tem analogias com outras formas de energia potencial, como a elétrica e a gravitacional. A unidade do potencial químico é joule/mol.

De modo geral, quando a energia potencial de um objeto varia com a sua posição, ele experimenta uma **força** na mesma direção da variação da posição. A variação de

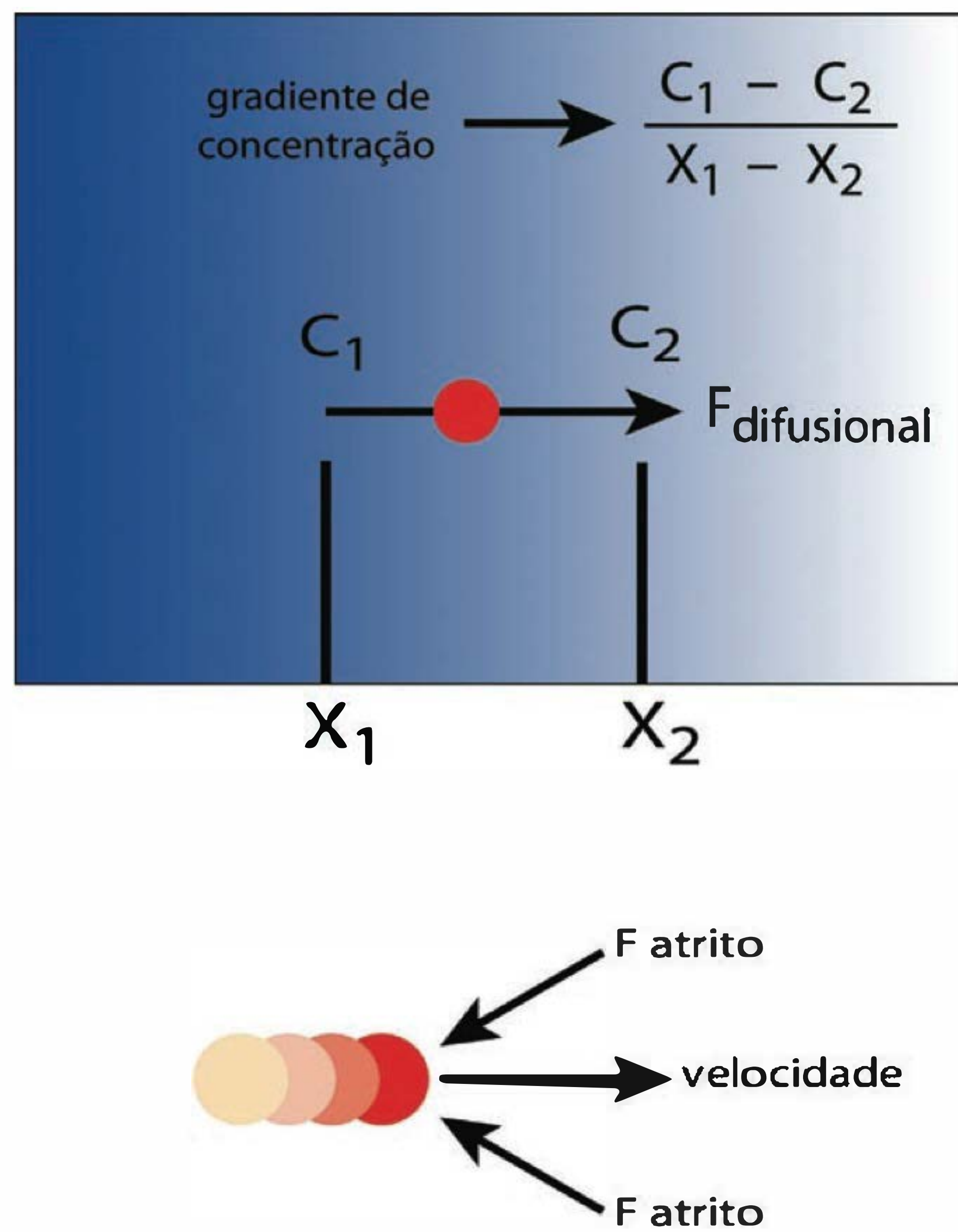


Fig. 3.7 (A) Gradiente de concentração e força difusional. Representação pictorial do gradiente de concentração e força difusional associada. A força difusional tem sentido oposto ao gradiente de concentração. (B) Partícula movimentando-se num meio viscoso com velocidade e força de atrito. A partícula é atuada por uma força F e freada por uma força de atrito proporcional à velocidade e à viscosidade do meio.

uma energia potencial dividida pela variação na posição é conhecida como **gradiente**, neste caso o gradiente de energia potencial. O gradiente de qualquer tipo de energia potencial é uma **força genérica**.

$$\text{Força} = \frac{EP_A - EP_B}{\text{distância}} \quad (3.14)$$

O gradiente de energia potencial gravitacional é uma força gravitacional, o de energia potencial elétrica uma **força elétrica**, e, analogamente, um gradiente de potencial químico é uma **força difusional**.

Da mesma forma que uma força gravitacional move um objeto, a força difusional (ou força química) pode mover uma coleção de moléculas ou partículas. A difusão das moléculas ou partículas é, portanto, causada pela força difusional atuando nelas. A força difusional que age num mol da espécie S é então:

$$\begin{aligned} F_{\text{difusional}}^S &= \frac{d\mu_s}{dx} = \frac{d(RT \ln C_s)}{dx} = RT \times \frac{d \ln C_s}{dx} = \\ &= RT \times \frac{1}{C_s} \times \frac{dC_s}{dx} \end{aligned} \quad (3.15)$$

Relação entre força difusional e fluxo difusional

A toda força está relacionada uma ação ou resultado. O resultado da força difusional é o **fluxo difusional**. Como vimos (Equação 3.9), o fluxo de partículas, numa dada direção X , pode ser expresso como sendo o produto de uma velocidade média das partículas, na direção X , pela concentração de partículas.

$$\text{Fluxo} = \text{concentração} \times \text{velocidade} \quad (3.16)$$

Quando uma partícula move-se num meio viscoso, por ação de uma força, ela adquire uma **velocidade limite** ou final neste meio que depende diretamente da força atuante e inversamente do coeficiente de atrito com o meio:

$$\frac{\text{velocidade}}{\text{limite}} = \frac{\text{força}}{\text{coeficiente de atrito}} = \text{força} \times \text{mobilidade} \quad (3.17)$$

Nós vimos antes que a mobilidade é um dos fatores que influenciam o coeficiente de difusão. O outro fator é a temperatura da qual depende a energia cinética das moléculas ou partículas. Mais precisamente, $D = kT \times B_{\text{part}} = RT \times B_{\text{molar}}^*$,

donde se obtém que: $B_{\text{molar}} = D/RT$.

Portanto, o fluxo difusional pode ser expresso como:

$$\text{Fluxo} = \text{força} \times \text{mobilidade} \times \text{concentração} \quad (3.18)$$

No caso de um fluxo difusional, a força movente é uma **força difusional**. Assim, a expressão do fluxo fica:

$$\text{Fluxo difusional} = \text{força difusional} \times \text{mobilidade} \times \text{concentração}$$

Esta igualdade pode ser expressa na forma de uma equação:

$$\begin{array}{ccccccc} \text{Fluxo difusional} & = & RT & \frac{1}{C} \frac{dC}{dx} \times \frac{D}{RT} & \times & C & \\ \Downarrow & & \Downarrow \Downarrow \Downarrow & \Downarrow & & \Downarrow & \\ \text{Fluxo} & & \text{força} & \text{mobilidade} & & \text{concentração} & \end{array} \quad (3.19)$$

Cancelando os termos (C) e (RT) que se repetem no numerador e denominador, vamos obter:

$$\text{Fluxo difusional} = D \times \frac{dC}{dx} \quad (3.20)$$

A Equação 3.20 nada mais é que a 1ª lei de Fick da difusão, que foi definida na Equação 3.7.

Interessantemente, a força difusional não pode ser definida para uma única partícula ou molécula. Ela somente vale para uma população de moléculas. Uma única partícula, tendo movimento completamente aleatório, não "sente" a força difusional.

Difusão na membrana

Quando uma membrana é interposta entre duas regiões de uma solução, ela cria uma barreira ao movimento das

moléculas e o fluxo de substâncias passa, então, a depender da sua eficiência em atravessar a membrana. De modo geral, a translocação de uma substância S através de uma membrana depende de dois fenômenos, mais ou menos independentes. Primeiramente, a substância precisa penetrar ou solubilizar-se na membrana. Em segundo lugar, a substância necessita mover-se (ou difundir-se) dentro da membrana. A solubilização depende das características da substância e da natureza físico-química da membrana. Se o interior da membrana é hidrofóbico e a substância hidrofílica, a substância S vai necessitar muita energia para penetrar na membrana, pois terá de se desfazer da camada de água de solvatação. Portanto, a substância será pouco solúvel na fase da membrana. O parâmetro que mede a solubilidade relativa de uma substância S na membrana é o **coeficiente de partição** membrana/água, definido por: $CP_S = [S]_{\text{memb}}/[S]_{\text{água}}$, onde as concentrações de S referem-se ao equilíbrio. A movimentação ou difusão da substância no interior da membrana também depende das características da membrana e da substância e da temperatura. Em resumo, depende do coeficiente de difusão na membrana.

Portanto, a passagem de uma molécula ou íon através da membrana requer três etapas: a primeira etapa é a solubilização desta molécula na membrana, a segunda etapa, a translocação da molécula através da membrana, e a terceira, a desorção ou saída da molécula da membrana para o meio aquoso no lado oposto. De modo geral, as moléculas solúveis em água são pouco solúveis na membrana celular devido ao caráter apolar da matriz lipídica da membrana.

Exemplos de moléculas solúveis na membrana celular são os gases respiratórios, O_2 e CO_2 , que não têm carga nem momento dipolar, e os hormônios lipossolúveis.

Examinemos uma membrana separando duas soluções 1 e 2 contendo um soluto S dissolvido na água (Figura 3.8). As concentrações de S nos banhos 1 e 2 são respectivamente S_1 e S_2 . Para entender como ocorre a distribuição e o fluxo de S através da membrana é conveniente colocar uma barreira imaginária, impermeável ao soluto, no centro da membrana, como mostra o painel A. Neste caso, o soluto S vai se distribuir entre cada solução e a metade correspondente da membrana, de acordo com o seu CP. No painel A temos uma condição hipotética de equilíbrio onde as concentrações do soluto de cada lado são:

$$S_{\text{água}}^1 = \text{concentração de } S \text{ no banho 1}$$

$$\begin{aligned} S_{\text{memb}}^1 &= \text{concentração de } S \text{ na hemimembrana lado 1} \\ &= CP \times S_{\text{água}}^1 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} S_{\text{memb}}^2 &= \text{concentração de } S \text{ na hemimembrana lado 2} \\ &= CP \times S_{\text{água}}^2 \end{aligned}$$

$$S_{\text{água}}^2 = \text{concentração de } S \text{ no banho 2}$$

Como vimos, a energia potencial de um soluto é a soma de 2 termos: um termo (μ_o) que é o potencial químico *standard* e depende do meio, mas não da concentração, porque é definido para uma concentração padrão, e outro termo ($RT \ln C_s$) que depende da concentração.

$$\text{Energia potencial química} = \mu = \mu_o + RT \ln C_s$$

Na Figura 3.8, o platô, na linha do potencial químico total, equivale ao termo μ_o , enquanto as barras verticais

* B_{part} = mobilidade de 1 partícula.

B_{molar} = mobilidade de 1 mol de partícula.

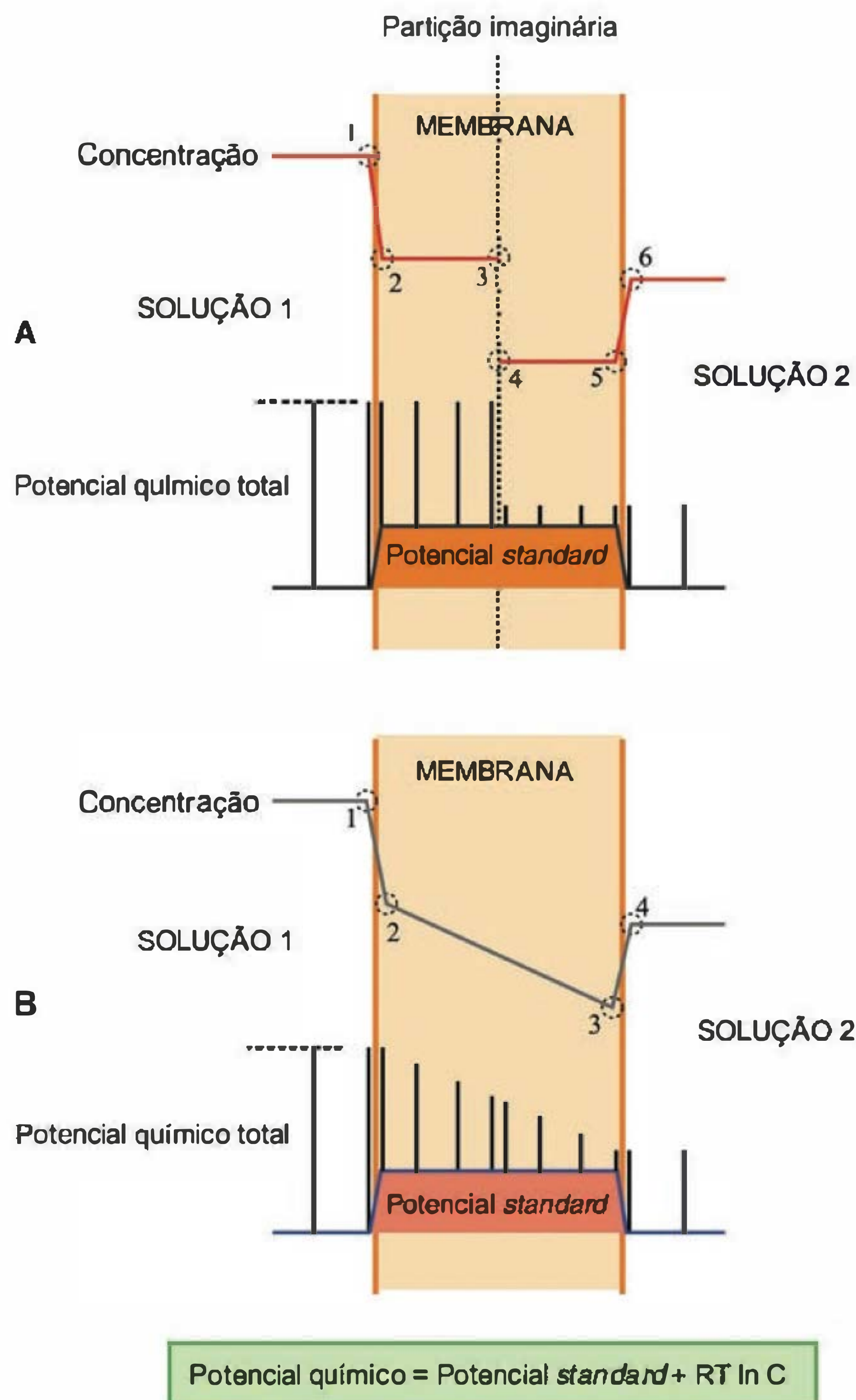


Fig. 3.8 Membrana separando duas soluções contendo diferentes concentrações de um soluto. Explicação no texto. (A) Partição imaginária no centro da membrana criando uma situação de equilíbrio. (B) Situação real obtida com a remoção da partição P. Os pontos 1 e 2 são muito próximos, assim como os pontos 3 e 4. O ponto 1 é na solução 1 e os pontos 2 e 3 são no interior da membrana. O ponto 4 é na solução 2.

correspondem ao termo $RT \ln C$. Observe que a soma dos dois termos não se altera quando o soluto passa da solução para o interior da membrana pois o soluto está em equilíbrio entre a solução e a membrana. Como o termo μ_o é maior na membrana que na água, o termo $RT \ln C$ deve ser menor na membrana do que na água e, portanto, a concentração do soluto tem de ser menor no interior da membrana. Assim, a soma $\mu = \mu_o + RT \ln C$ (que é o potencial químico) permanece constante entre o meio 1 e a membrana. O mesmo vale para o lado oposto da partição.

Retirando-se a barreira impermeável do centro da membrana, temos a situação representada no painel B da Figura 3.8 e que corresponde à situação real. Agora, o soluto não se encontra mais em equilíbrio e apresenta, portanto, um fluxo contínuo do meio 1 para o meio 2, passando através

da membrana. Neste processo, a concentração de S cai linearmente no interior da membrana.

No painel B, ocorre no lado 2 uma situação aparentemente paradoxal, onde a concentração de S no interior da membrana (ponto 3) é menor que a concentração no banho 2 (ponto 4). Como então o soluto consegue passar do interior da membrana para a solução 2?

Na realidade, o potencial químico do soluto é igual nos pontos 3 e 4 (interface interna e interface externa da membrana) e, portanto, sua energia é a mesma em 3 e 4. A maior energia *standard* no ponto 3 é compensada com uma menor concentração.

Como a difusão do soluto ocorre no interior da membrana, a lei de Fick deve ser aplicada ao interior da membrana e, portanto, interessam-nos aqui as concentrações do soluto nos dois extremos da espessura interior da membrana (pontos 2 e 3):

$$\begin{aligned} \text{Fluxo de S} &= D \times \left(\frac{S_2 - S_3}{d} \right) = \\ &D \times \left(\frac{CP \times S_1 - CP \times S_4}{d} \right) \end{aligned} \quad (3.21)$$

Os termos D, CP e d formam uma nova constante, a **permeabilidade** de S na membrana.

$$\text{Permeabilidade} = \frac{D \times CP}{d} \quad (3.22)$$

Desta maneira, o fluxo de S através da membrana pode ser expresso na forma:

$$J_S = P_S \times \Delta S_{\text{solução}} \quad (3.23)$$

onde

J_S = fluxo de S através da membrana

P_S = permeabilidade da membrana ao soluto S

$\Delta S_{\text{solução}}$ = diferença de concentração de S entre as duas soluções

Eletrodifusão

Quando as partículas têm carga elétrica, como no caso dos íons e das moléculas com grupamentos carregados, elas sentem a influência de um campo elétrico e são submetidas a uma força de natureza elétrica, igual ao produto do campo elétrico pela carga da partícula.

$$\text{Força elétrica} = \text{campo elétrico} \times \text{carga elétrica} \quad (3.24)$$

Se o campo elétrico é aplicado através de um meio viscoso como a água ou um gel de eletroforese, os íons são continuamente arrastados pela força elétrica e, ao mesmo tempo, freados pelo atrito com o meio. Como resultado dessas forças, o íon adquire uma **velocidade limite** (V_L). A velocidade limite ocorre em vários fenômenos, como na sedimentação de partículas, nos pára-quedistas (V_L = aproximadamente 30 km/h) e até no salto livre de homens (V_L = 200 a 300 km/h) ou de gatos caindo (V_L até aproximadamente 30-40 km/h) ou mesmo formigas caindo (V_L = poucos m/s). A velocidade limite de um íon numa solução é dada pelo produto da força elétrica pela mobilidade mecânica (ou pelo produto do campo elétrico pela mobili-

dade elétrica). O movimento de partículas com carga, movidas por um campo elétrico, é a **migração elétrica**. Na migração, a velocidade limite, portanto, pode ser expressa como:

$$V_L = \text{força elétrica} \times \text{mobilidade} \quad (3.25)$$

onde

$$\text{Força elétrica} = \text{carga elétrica} \times \text{campo elétrico}$$

Como os movimentos aleatórios das partículas estão também presentes, a migração elétrica é um movimento determinístico associado a um componente aleatório.

A **força elétrica molar** é a força elétrica atuante em 1 mol do íon e é dada por:

Força elétrica molar = (valência do íon) \times (carga elétrica de 1 mol) \times (campo elétrico) = valência \times carga elementar \times número de Avogadro \times campo elétrico

$$F_{el}(\text{molar}) = z \times q \times N_A \times E$$

A carga elementar ou carga do elétron é $1,602 \times 10^{-19}$ coulomb e o número de Avogadro é $6,022 \times 10^{23}$. Desta forma, a carga elétrica de um mol, designada pela constante de Faraday ou F , é dada por:

$$\text{Carga elétrica de 1 mol de íons} = \text{valência} \times q \times N_A = \text{valência} \times F$$

$$\text{onde } F = q \times N_A = 96.472 \text{ coulombs}$$

Quando um único íon passa de uma região com potencial elétrico V_1 para outra com potencial V_2 , ele sofre uma variação de energia potencial elétrica dada por:

$$\Delta(\text{Energia potencial elétrica}) = (V_2 - V_1) \times (\text{carga do íon})$$

Potencial eletroquímico

Já vimos que as substâncias com carga elétrica, por exemplo íons, podem estar submetidas, simultaneamente, a uma força difusional e uma força elétrica. Quando uma membrana separa dois meios (1 e 2) contendo um dado íon em solução, por exemplo, Na^+ , tipicamente existe uma diferença de concentração ($\text{Na}_2 - \text{Na}_1$) e uma DP ($V_2 - V_1$) através da membrana. Assim, os íons Na^+ ficam submetidos a uma diferença de **potencial eletroquímico**, que é a soma da diferença de potencial químico do Na^+ com a diferença de energia potencial elétrica do íon. A diferença de potencial eletroquímico (por mol) é, então, dada por:

$$\begin{aligned} \Delta \text{Pot}_{\text{eletroquímico}}^{\text{Na}} &= \Delta \text{Pot}_{\text{químico}}^{\text{Na}} + \Delta \text{Pot}_{\text{elétrico}}^{\text{Na}} = \\ &= RT \ln \left(\frac{\text{Na}_1}{\text{Na}_2} \right) + zF\Delta V \end{aligned} \quad (3.26)$$

Para exemplificar o conceito de potencial eletroquímico, consideremos a distribuição do íon Na^+ através da membrana de uma célula tubular renal hipotética, onde $[\text{Na}]_{ic} = 10 \text{ mM}$ e $[\text{Na}]_{ec} = 140 \text{ mM}$ e DP = -70 mV . Cada mol de Na^+ tem uma diferença de energia potencial química através da membrana dada por:

$$\Delta \text{Pot}_{\text{quím}} = RT \ln (140/10) = 2493 \times 2,64 = 6.581 \text{ joules} \times \text{mol}^{-1}$$

Além disso, em virtude da diferença de potencial elétrico através da membrana, cada mol de Na^+ tem uma diferença de energia potencial elétrica dada por:

$$\Delta \text{Pot}_{\text{elétrico}} = zF\Delta V = 96.500 \times 0,070 = 6.755 \text{ joules} \times \text{mol}^{-1}$$

Como o interior da célula é eletricamente negativo, o íon Na^+ é atraído para o citoplasma e, portanto, sua diferença de energia potencial elétrica deve ser adicionada à diferença de energia potencial química. Assim:

$$\Delta \text{Pot}_{\text{eletroquímico}} = \Delta \text{Pot}_{\text{elétrico}} + \Delta \text{Pot}_{\text{quím}} = 6.755 + 6.581 = 13.336 \text{ joules} \times \text{mol}^{-1}$$

Percebe-se, da equação anterior, que o íon Na tem, tipicamente, uma grande energia total armazenada na sua distribuição através da membrana celular. Esta energia pode e é efetivamente utilizada pelas células para mover substratos através da membrana, usando transporte acoplado.

Por exemplo, se o fluxo de Na^+ estiver acoplado ao fluxo de glicose, na proporção 1:1, então o transportador Na/G pode manter uma razão de concentrações de glicose $[\text{G}]_{ic}/[\text{G}]_{ec}$ bastante grande e que pode ser calculada:

$$\begin{aligned} \Delta \text{Pot}_{\text{eletroquímico}} &= 13.336 \text{ joules/mol} = RT \ln ([\text{G}]_{ic}/[\text{G}]_{ec}) \\ \text{donde obtém-se } [\text{G}]_{ic}/[\text{G}]_{ec} &= 210 \end{aligned}$$

ELETRODIFUSÃO NA MEMBRANA

Quando uma membrana está submetida a uma diferença de potencial elétrico, existe um campo elétrico no seu interior dado por:

$$\text{Campo elétrico} = \frac{\text{Diferença de potencial}}{\text{espessura da membrana}} \quad (3.27)$$

Consideremos uma membrana celular submetida a uma DP de 80 mV . Supondo que a membrana tenha uma espessura de 5 nanômetros , o campo elétrico no seu interior será:

Campo intramembrana = $(80 \times 10^{-3} \text{ volt})/(5 \times 10^{-9} \text{ m}) = 1,6 \times 10^7 \text{ volts/metro} = 16 \text{ milhões de volts por metro}$. Este campo é tão intenso que uma carga de 1 coulomb ficaria submetida a uma força de $16 \text{ milhões de newtons}$ ou $1.600 \text{ toneladas-força}$. Um mol de íons Na^+ sofreria uma força de $154 \text{ milhões de toneladas-força}$.

EQUILÍBRIO NA MEMBRANA

Normalmente, os íons presentes no interior da membrana estão submetidos, simultaneamente, a uma força difusional e a uma força elétrica. A soma dessas duas forças recebe o nome de **força eletrodifusional (FED)**:

$$\text{FED} = F_{\text{elétrica}} + F_{\text{difusional}} \quad (3.28)$$

Uma situação bastante interessante ocorre quando a força difusional que age num íon S tem a mesma intensidade da força elétrica mas age em sentido oposto. Neste caso, a força eletrodifusional é nula e o íon fica em equilíbrio. A força difusional atuando no íon S é igual ao gradiente de energia potencial química:

$F_{\text{dif}} = \text{gradiente de energia potencial química do íon } S$

$$F_{\text{dif}}^S = RT \frac{d \ln C}{dx} \quad (3.29)$$

A força elétrica que age no íon S, por sua vez, é igual ao gradiente da energia potencial elétrica:

$F_{e\acute{e}t} = \text{gradiente de energia potencial el\acute{e}trica do \acute{e}ion}$

$$F_{e\acute{e}t}^S = zF \frac{dV}{dx} \tag{3.30}$$

Portanto, no equil\acute{e}brio, quando $F_{dif.} = F_{e\acute{e}t.}$, temos que:

$$RT \frac{d\ln C_s}{dx} = zF \frac{dV}{dx} \tag{3.31}$$

Na maior parte das situa\c{c}o\~es de interesse biol\~ogico, podemos afirmar que os gradientes s\~ao bastante pr\~oximos das respectivas diferen\c{c}as divididas pela espessura da membrana ($dC/dx \approx \Delta C/\Delta x$, $dV/dx \approx \Delta V/\Delta x$). Desta maneira, a Equa\c{c}\~ao 3.31 pode ser aproximada para:

$$RT \frac{\Delta \ln C}{\Delta x} = zF \frac{\Delta V}{\Delta x}$$

e podemos cancelar Δx no denominador, ficando, ent\~ao, com:

$$RT \Delta \ln C_s = zF \Delta v$$

donde se conclui que

$$\Delta V = \frac{RT}{zF} \times \ln \frac{C_1}{C_2}$$

onde ΔV \acute{e} a diferen\c{c}a de potencial el\acute{e}trico atrav\~es da membrana e C_1 e C_2 , as concentra\c{c}o\~es do \acute{e}ion nas solu\c{c}o\~es 1 e 2. A equa\c{c}\~ao anterior \acute{e} conhecida como **equa\c{c}\~ao de Nernst** e permite calcular o potencial de equil\acute{e}brio de um dado \acute{e}ion a partir de sua distribu\c{c}\~ao de concentra\c{c}o\~es atrav\~es da membrana.

Exemplo: Na mesma c\~elula tubular renal onde $[Na]_{ic} = 10$ mM e $[Na]_{ec} = 140$ mM, temos que o potencial de equil\acute{e}brio do Na^+ (E_{Na}) \acute{e} dado por:

$$E_{Na} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[Na]_{ec}}{[Na]_{ic}} = \frac{8,31 \times 300}{1 \times 96.500} \times \ln \left(\frac{140}{10} \right) = 0,02583 \times 2,639 = +68.165 \text{ mV} \tag{3.33}$$

A FOR\c{c}A ELETRODIFUSIONAL (FED)

Como vimos anteriormente, a for\c{c}a eletrodifusional que age num \acute{e}ion S \acute{e} a soma da for\c{c}a el\acute{e}trica com a for\c{c}a difusional. Para 1 mol de S esta for\c{c}a \acute{e} dada por:

$$F_{eletrodifusional} = \left\{ RT \times \frac{1}{C_s} \times \frac{dC_s}{dx} \right\} + \left\{ zF \times \frac{dV}{dx} \right\}$$

$\Downarrow \qquad \qquad \qquad \Downarrow \qquad \qquad \qquad \Downarrow$

FED parte difusional parte el\acute{e}trica

$$\tag{3.34}$$

O fluxo eletrodifusional (molar) pode ser expresso, de acordo com a Equa\c{c}\~ao 3.18, como:

Fluxo eletrodifusional	=	Mobilidade molar	×	Concentra\c{c}\~ao molar	×	For\c{c}a molar
------------------------	---	------------------	---	--------------------------	---	-----------------

$$F_{eletrodifusional} = \frac{B_s}{N_A} \times C_s \times \left[RT \times \frac{1}{C_s} \times \frac{dC_s}{dx} + zF \times \frac{dV}{dx} \right] \tag{3.35}$$

$\Downarrow \qquad \qquad \qquad \Downarrow \qquad \qquad \qquad \Downarrow \qquad \qquad \qquad \Downarrow \Downarrow \Downarrow \Downarrow$

Fluxo molar mobilidade molar concentra\c{c}\~ao molar for\c{c}a eletrodifusional molar

onde o fluxo molar \acute{e} expresso em moles $\times s^{-1} \times cm^{-2}$

A Equa\c{c}\~ao 3.35 \acute{e} conhecida como equa\c{c}\~ao de Nernst-Planck (N-P) e serve como ponto de partida para v\~arias outras equa\c{c}\~oes.

FOR\c{c}A MOVENTE (FM)

J\~a vimos que, quando um \acute{e}ion apresenta uma diferen\c{c}a de concentra\c{c}\~ao atrav\~es da membrana, a for\c{c}a difusional associada pode ser neutralizada por uma for\c{c}a el\acute{e}trica. Assim, aplicando uma DP atrav\~es da membrana, o fluxo i\~onico resultante pode ser anulado. A esta DP que anula o fluxo i\~onico demos o nome de **potencial de equil\acute{e}brio** do \acute{e}ion em quest\~ao, dado pela equa\c{c}\~ao de Nernst (3.32 ou 3.33).

Uma forma usual de expressar as for\c{c}as agentes em um \acute{e}ion \acute{e} usando unidades de voltagem. Dessa maneira, a “for\c{c}a difusional expressa em volts” \acute{e} a DP que anula o fluxo difusional, e que coincide com o potencial de equil\acute{e}brio do \acute{e}ion ($E_{i.on}$). Por outro lado, a “for\c{c}a el\acute{e}trica expressa em volts” \acute{e} a pr\~opria DP atrav\~es da membrana.

Ambas as express\~oes de “for\c{c}a expressa em volts” n\~ao s\~ao fisicamente corretas, mas j\~a foram incorporadas na eletrofisiologia e s\~ao muito \acute{u}teis na descri\c{c}\~ao dos fen\~omenos el\acute{e}tricos na membrana. Vamos cham\~a-las de **for\c{c}as simplificadas (F_{simp})**. As for\c{c}as f\acute{e}sicas e as for\c{c}as simplificadas est\~ao resumidas na Tabela 3.2. As for\c{c}as f\acute{e}sicas, por sua vez, s\~ao as mesmas da equa\c{c}\~ao de N-P.

Tabela 3.2

For\c{c}as F\acute{e}sicas (Por \acute{e}ion) Unidade: Newton	For\c{c}as Simplificadas (Por \acute{e}ion) Unidade: Volt
For\c{c}a el\acute{e}trica $zq(dV/dx) = zq(DP/d)$	For\c{c}a el\acute{e}trica simplificada (DP)
For\c{c}a difusional $kT(1/C_{i.on})(dC_{i.on}/dx)$	For\c{c}a difusional simplificada $E_{i.on} = (RT/zF) \ln(C_1/C_2)$
For\c{c}a eletrodifusional $kT(1/C)(dC/dx) + zq(dV/dx)$	For\c{c}a movente $V_m - E_{i.on}$

A for\c{c}a movente, expressa em volts, \acute{e} a soma da for\c{c}a el\acute{e}trica simplificada com a for\c{c}a difusional simplificada:

$$FM = \text{for\c{c}a el\acute{e}trica simplificada} + \text{for\c{c}a difusional simplificada}$$

Uma das grandes vantagens do termo “for\c{c}a movente”, definido anteriormente, \acute{e} a possibilidade de permitir expressar a corrente i\~onica numa forma an\~aloga \~a lei de Ohm, como mostra a Tabela 3.3:

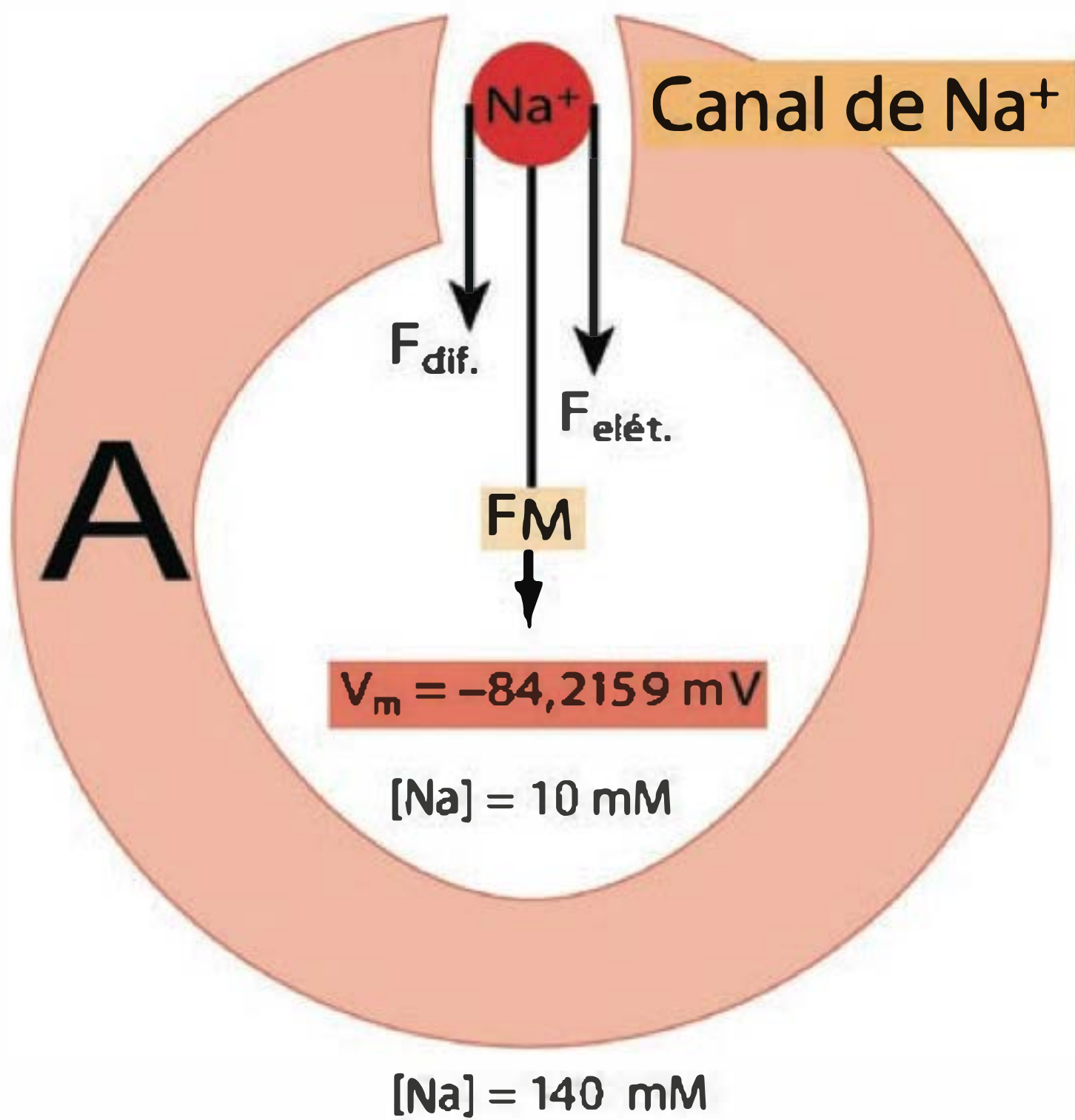
Tabela 3.3		
Corrente	Condutância	Força Movente
iônica	G_{ion}	$V_m - E_{\text{ion}}$
eletrônica	G	DP

Equação de GHK

A equação de N-P, embora útil do ponto de vista conceitual, é de pouca utilidade prática, uma vez que, na maioria dos casos, não se conhecem os gradientes, o campo elétrico na membrana, a mobilidade do íon etc. O que se conhece, em regra, é a composição das soluções banhantes, a DP através da membrana e a permeabilidade da membrana ao íon em questão. Para calcular o fluxo do íon S em função desses novos parâmetros é necessário integrar a equação de Nernst-Planck, obtendo-se a equação de Goldman-Hodgkin-Katz (ou equação de GHK de fluxo). A equação de GHK permite expressar o fluxo de um íon genérico S como função das concentrações do íon nas soluções, da DP transmembrana e da permeabilidade da membrana ao íon:

$$J_s = - \frac{P_s z F \Delta V}{RT} \left[\frac{C_s^1 - C_s^2 \exp\left(\frac{z F \Delta V}{RT}\right)}{1 - \exp\left(\frac{z F \Delta V}{RT}\right)} \right] \quad (3.37)$$

$$\begin{aligned} F_{\text{dif.}} &= E_{\text{Na}} = 68,165 \text{ mV} \\ F_{\text{elét.}} &= V_m = -84,2159 \text{ mV} \\ FM_{\text{Na}} &= F_{\text{dif.}} + F_{\text{elét.}} = 152,381 \text{ mV} \end{aligned}$$



onde:

$$\begin{aligned} \Delta V &= V_2 - V_1 \\ P_s &= \text{permeabilidade da membrana ao íon S} \\ z_s &= \text{valência do íon S} \\ C_1 \text{ e } C_2 &= \text{concentrações de S nos banhos 1 e 2} \end{aligned}$$

CASOS PARTICULARES DA EQUAÇÃO DE GHK

Os casos mais simples de aplicação da equação de GHK ocorrem quando $C_1 = C_2$ ou $\Delta V = 0$.

Caso 1: $C_1 = C_2$

Quando $C_1 = C_2$, a equação de GHK para o íon S fica:

$$J_s = \frac{P_s z F \Delta V}{RT} C_s \quad (3.38)$$

Multiplicando os dois lados por zF , o fluxo de S é transformado em corrente de S:

$$I_s = \frac{z^2 F^2}{RT} P_s C_s \times \Delta V \quad (3.39)$$

corrente do íon S condutância da membrana ao íon S DP através da membrana

Percebe-se que a Equação 3.39 equivale à lei de Ohm. A condutância da membrana ao íon S, tal como aparece

$$\begin{aligned} F_{\text{dif.}} &= E_K = -91,835 \text{ mV} \\ F_{\text{elét.}} &= V_m = -84,2159 \text{ mV} \\ FM_K &= F_{\text{dif.}} + F_{\text{elét.}} = 7,619 \text{ mV} \end{aligned}$$

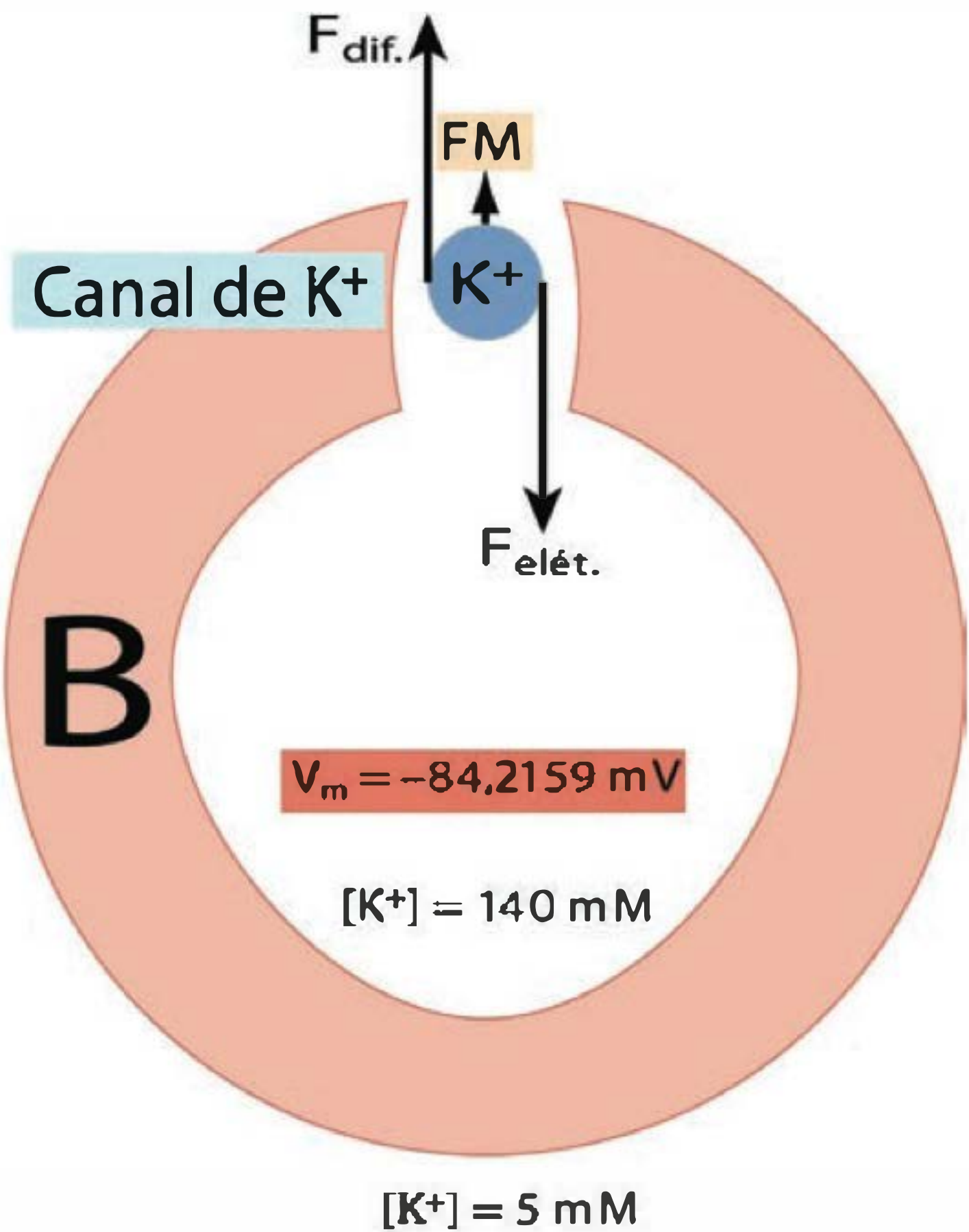


Fig. 3.9 Célula hipotética mostrando as forças moventes nos íons Na (A) e K (B). Explicação no texto.

na Equação 3.39, revela alguns aspectos interessantes. A condutância é uma medida da “eficiência” da membrana em transportar corrente. Como tal, depende tanto da facilidade de movimentação dos íons, expressa no termo da permeabilidade, como da concentração dos íons, expressa no termo da concentração.

Caso 2: O segundo caso particular da equação de GHK ocorre quando $\Delta V = 0$. Neste caso, a equação reduz-se a:

$$J_s = P_s(C_s^1 - C_s^2) \quad (3.40)$$

que é idêntica à Equação 3.23 para uma substância sem carga.

Relação corrente versus voltagem na membrana íon-seletiva

Quando uma membrana seletiva a um íon S separa duas soluções aquosas deste íon, ela se transforma num sistema condutor elétrico que tem propriedades muito interessantes e diferentes daquelas de um condutor metálico usual. Para examinar este comportamento, vamos trabalhar com a equação de GHK para fluxo transformada numa equação de corrente. Para tal, multiplicam-se os dois lados da Equação 3.37 por zF .

$$zF \times J_s = I_s = - \frac{P_s z^2 F^2 \Delta V}{RT} \left[\frac{C_s^1 - C_s^2 \exp\left(\frac{zF\Delta V}{RT}\right)}{1 - \exp\left(\frac{zF\Delta V}{RT}\right)} \right] \quad (3.41)$$

Apliquemos a Equação 3.41 para uma membrana seletiva ao Na^+ separando duas soluções de NaCl 100 mM (lado 1) e 10 mM (lado 2). Para cada valor de ΔV , a corrente é calculada, obtendo-se, então, a **relação corrente versus voltagem**.

Na Tabela 3.1 temos as informações numéricas que podem ser obtidas a partir da Equação 3.41. A coluna 2 (da corrente) é obtida diretamente a partir da Equação 3.41. A coluna 3 (da condutância) é obtida pela derivada dI/dV em cada valor de V_2 .

A força motriz, na 4ª coluna, é calculada como $FM_{\text{Na}} = \Delta V + E_{\text{Na}}$ ou $(V_m - E_{\text{Na}})$. Observar, na Tabela 3.1, que:

1. A corrente acompanha a FM: quando a FM é zero a corrente é zero.
2. A corrente depende da condutância e da FM: $I = G \times FM$.
3. Entre a $DP = 0$ e a $DP =$ potencial de reversão, a corrente flui contra a voltagem.
4. Na DP de 60 mV a $FM = 0$ e a corrente é zero. Este é o **potencial de reversão**.
5. Na $DP = 0$ a FM é igual ao valor do potencial de reversão (60 mV). A corrente, nesta condição, é a **corrente de curto-circuito**.
6. A inclinação da curva (coeficiente angular = $\Delta I/\Delta V$) é a **condutância da membrana ao Na^+** : ela é máxima nas voltagens negativas e mínima nas voltagens positivas. Este fenómeno constitui a **retificação de Goldman**. A re-

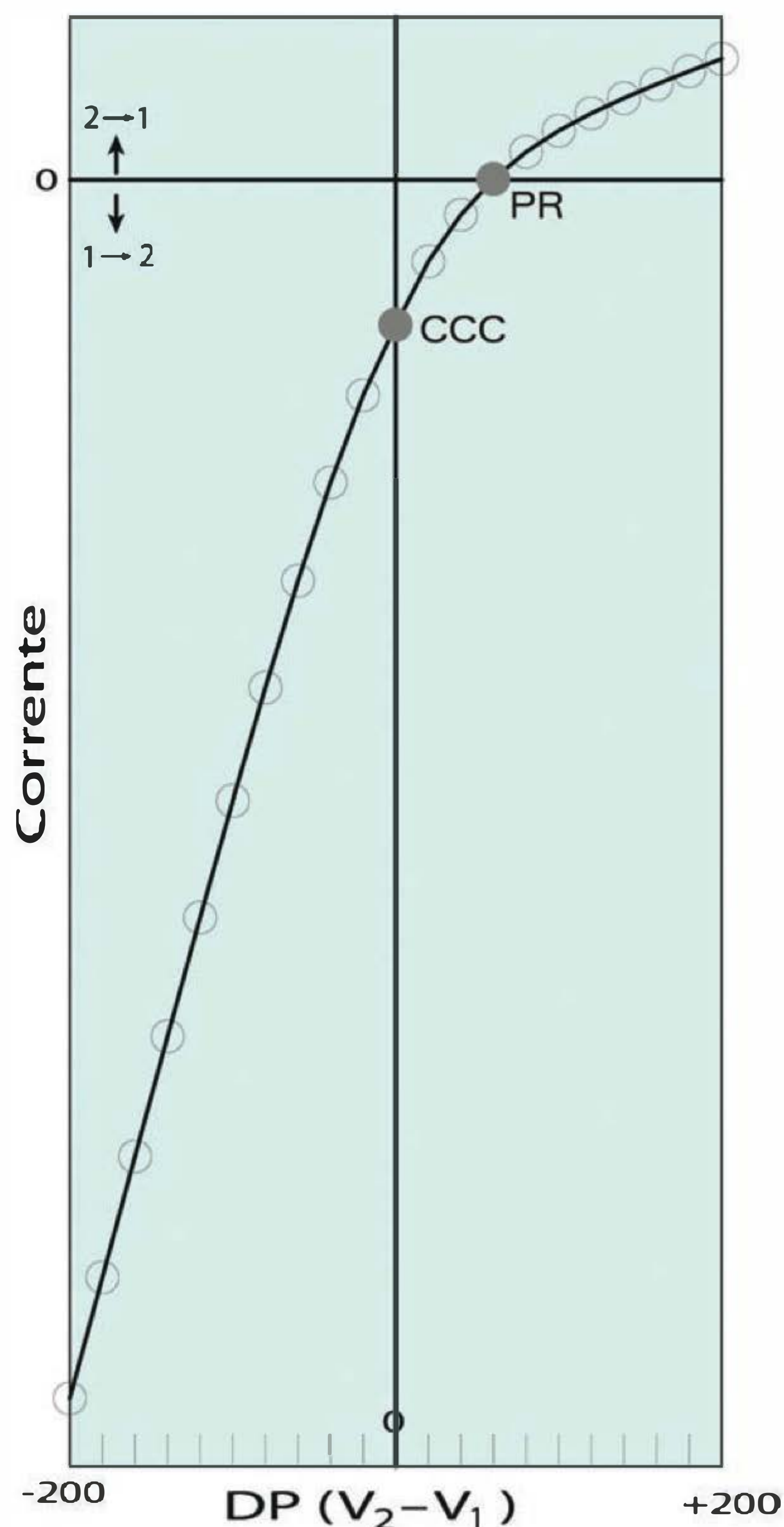


Fig. 3.10 Gráfico corrente versus voltagem de uma membrana cation-seletiva. Os pontos importantes são: o ponto onde a corrente se inverte (potencial de reversão, PR) e o ponto onde a voltagem se inverte (CCC).

tificação de Goldman resulta do fato de a concentração média de cargas na membrana depender da voltagem. No exemplo anterior, quando a voltagem é negativa, os íons do lado 1 predominam na membrana e a concentração média de Na^+ aumenta, porque, na solução 1, a concentração de Na^+ é maior. Nas voltagens positivas, os íons Na^+ da solução 2 são forçados a penetrar na membrana, o que diminui a concentração média de Na^+ na membrana, porque, na solução 2, a concentração de Na^+ é menor.

O gráfico da Figura 3.11 foi obtido com os dados da Tabela 3.1.

Tabela 3.4 Relação corrente *versus* voltagem para uma membrana cátion-seletiva

DP (V ₂ - V ₁) (mV)	Corrente (mA × cm ⁻²) (sentido)	Condutância (mho × cm ⁻²)	Força Movente (mV) (sentido)
-200	7.482 (1→2)	2.988	260 (1→2)
-180	6.737 (1→2)	2.915	240 (1→2)
-100	3.811 (1→2)	2.477	160 (1→2)
-80	3.119 (1→2)	2.317	140 (1→2)
-60	2.463 (1→2)	2.136	120 (1→2)
-40	1.859 (1→2)	1.937	100 (1→2)
0	894 (1→2) (CCC)	1.559	60 (1→2)
20	501 (1→2)	1.314	40 (1→2)
40	214 (1→2)	1.137	20 (1→2)
60			
Potencial de reversão	0	987	0
80	172 (2→1)	866	20 (2→1)
100	302 (2→1)	772	40 (2→1)
120	409 (2→1)	700	60 (2→1)
140	502 (2→1)	646	80 (2→1)
160	587 (2→1)	605	100 (2→1)
180	667 (2→1)	573	120 (2→1)
200	744 (2→1)	549	140 (2→1)

Lado 1, NaCl 100 mM e lado 2, NaCl 10 mM. Permeabilidade da membrana é 0,1 m/s.

A equação de N-P, que dá origem à equação de GHK, pode ser melhor explorada. Lembramos que: corrente do íon S = fluxo do íon S × zF. Então, a Equação 3.34 multiplicada por zF transforma-se numa equação para a corrente do íon S:

$$I_S = \frac{B_S^{\text{mec}}}{N_A} zFC_S \left\{ RT \times \frac{1}{C_S} \times \frac{dC_S}{dx} + zF \times \frac{dV}{dx} \right\} \quad (3.42)$$

Multiplicando o numerador e o denominador por zq, onde q = carga elementar,

$$I_S = \frac{zqB_S^{\text{mec}} \Leftrightarrow B_S^{\text{el}}}{zqN_A \Leftrightarrow F} \times zFC_S \left\{ RT \times \frac{1}{C_S} \times \frac{dC_S}{dx} + zF \times \frac{dV}{dx} \right\} \quad (3.43)$$

A Equação 3.43 acima pode ser convertida para:

$$\frac{I_S}{zFB_S^{\text{el}}C_S} = \frac{RT}{zF} \frac{d \ln C_S}{dx} - \frac{dV}{dx} \quad (3.44)$$

Integrando os 3 termos da equação sobre a espessura da membrana, obtemos:

$$\begin{array}{ccccccc} I_S \times \int \frac{dx}{zFB_S^{\text{el}}C_S} & = & zF \frac{RT}{zF} \ln \frac{C_S^2}{C_S^1} & + & (V_2 - V_1) \\ \Downarrow & & \Downarrow & & \Downarrow & & \Downarrow \\ I_S & & R_m^S & & E_S & & DP \end{array} \quad (3.45)$$

onde

I_S = corrente de S

R_m = resistência da membrana ao íon S

E_S = potencial de equilíbrio de S

DP = diferença de potencial através da membrana

$E_S + DP$ = força movente no íon S equivale a $\gg V_m - E_S$

B_S^{mec} = mobilidade mecânica

B_S^{el} = mobilidade elétrica

O segundo termo da Equação 3.45, o termo dentro da integral ($dx/zFB_{el}C$), é a resistência de uma fatia fina de membrana, com espessura dx .

$$dR_S = \frac{dx}{zFB_S^{\text{el}}C_S} \quad (3.46)$$

As resistências elétricas das finas fatias de membrana, somadas em toda a espessura da membrana, constituem a resistência elétrica total da membrana ao íon S. Quando a membrana é permeável a vários íons, para descrever seu efeito conjunto, é mais fácil raciocinar com o inverso da resistência, ou seja, a **condutância** da membrana ao íon S. Observe que o inverso da resistência ($zFB_{el}C/dx$) é a condutância da mesma fatia. A condutância depende da mobilidade e da concentração do íon S.

Se as condutâncias da membrana aos íons 1 e 2 forem G_1 e G_2 , então $G_m = G_1 + G_2$ e, portanto, as condutâncias aos vários íons somam-se em paralelo.

PRESSÃO OSMÓTICA E OSMOSE

Nos seres vivos, a água ingerida distribui-se por meio de dois fenômenos: a **convecção** e a **difusão**. Na convecção a água move-se em bloco, juntamente com os outros constituintes do sangue, impulsionada pela bomba cardíaca. Ao nível dos capilares, a água atravessa a parede capilar da luz para o interstício ou vice-versa, em um processo denominado **filtração**. Finalmente, ao nível das células, a água move-se predominantemente por difusão.

A **osmose** é um caso especial de difusão da água que ocorre na presença de um gradiente de concentração de água entre duas regiões separadas por uma membrana semipermeável ou predominantemente permeável à água. É um fenômeno universal nas membranas que separam os vários compartimentos fluidos de um organismo pluricelular. Para entender adequadamente a osmose é indispensável passar por uma descrição do seu formalismo básico.

A concentração molar ou **molaridade** de um soluto S dissolvido em água é definida por:

$$C_S = \frac{\text{número de moles do soluto S}}{\text{volume da solução em litros}} \quad (3.47)$$

Da mesma forma, podemos definir a concentração de água numa solução aquosa como a razão entre o número de moles de água e o volume da solução em litros. Ao contrário dos solutos, que têm uma baixa molaridade em soluções biológicas, a água tem uma concentração muito

alta. Por exemplo, o Na^+ , principal cátion do plasma, tem uma molaridade de 0,140 mol/L, enquanto a molaridade da água é igual a 55 moles/L, ou cerca de 400 vezes maior. Portanto, é fácil entender por que as leis físico-químicas que se aplicam aos solutos em soluções diluídas não são válidas para a água. Desta maneira, a descrição do transporte de água necessita de um formalismo próprio, e diferente daquele aplicado para os solutos.

A **osmolaridade** de uma solução aquosa é definida como:

$$\text{Osmolaridade} = \frac{\text{número de moles de partículas osmoticamente ativas}}{\text{volume da solução em litros}} \quad (3.48)$$

onde **partículas osmoticamente ativas** são todas as moléculas e íons efetivamente dissolvidos na água.

Os sais, em solução aquosa, dissociam-se em íons. Por exemplo, o NaCl dissocia-se na água, gerando duas partículas por “molécula” de NaCl: um cátion Na^+ e um ânion Cl^- . Portanto, para cada mol de NaCl em solução têm-se, teoricamente, 2 moles de partículas osmoticamente ativas, ou seja, 2 osmoles. Na realidade, a dissociação do NaCl não é total; para cada NaCl há um pouco menos do que 2 partículas. A relação entre osmolaridade e molaridade é dada, mais rigorosamente, por:

$$\text{Osmolaridade} = \text{molaridade} \times n \times \Phi \quad (3.49)$$

onde

n = número teórico de partículas, por “molécula”

Φ = coeficiente osmótico que corresponde ao desvio da idealidade

Por exemplo, o NaCl dissocia-se na água em 2 íons osmoticamente ativos ($n = 2$) mas tem $\Phi = 0,93$, ou seja, o número efetivo ou real de partículas é 1,86 por cada NaCl. Assim uma solução 1 molar de NaCl tem uma osmolaridade igual a 1,86 osmol/litro.

Por sua vez, o CaCl_2 dissolvido na água gera aproximadamente 3 partículas por “molécula” ($n = 3$), gerando uma osmolaridade quase 3 vezes maior que a molaridade. Curiosamente, uma solução de glicose em água tem $n = 1$ e $\Phi = 1,01$ e, portanto, sua osmolaridade é um pouco maior que a molaridade. Uma outra forma de expressar a concentração osmótica de uma solução é a **osmolalidade**, definida como:

$$\text{Osmolalidade} = \frac{\text{número de moles de partículas osmoticamente ativas}}{\text{massa de água em kg}} \quad (3.50)$$

É possível entender, intuitivamente, a diferença entre osmolaridade e osmolalidade.

Quando colocamos certa quantidade de soluto, por exemplo, glicose, num frasco volumétrico contendo água pura, observamos que o volume líquido aumenta. Isto se deve ao fato de as moléculas de glicose ocuparem volume na solução. Se colocarmos 1 mol de glicose num volume muito grande de água, o aumento de volume decorrente é definido como o **volume molar parcial** da glicose (VMP_G). A mesma definição estende-se para outros solutos. Con-

sidere uma solução constituída por 90 gramas de glicose (0,5 mol) dissolvidos em 1 kg de água. A osmolalidade da solução é:

$$\text{Osmolalidade} = \frac{0,5 \Rightarrow \text{número de osmoles de glicose}}{1 \Rightarrow \text{massa da água em kg}} = 0,5 \text{ osmolal}$$

O exemplo numérico a seguir ilustra a diferença quantitativa entre osmolaridade e osmolalidade.

Consideremos a solução 0,5 osmolal descrita antes. O volume molar da glicose é 111 mL. Portanto, 0,5 mol de glicose ocupam 55,5 mL. Pesando 1 kg de água (1 L) e adicionando 0,5 mol de glicose, o volume final da solução será $1.000 + 55,5 = 1.055,5$ mL ou 1,0555 L. A osmolaridade da solução 0,5 osmolal será, então: $\text{osmolaridade} = 0,5 \text{ mol} / 1,0555 \text{ L} = 0,4737 \text{ osmolar}$.

Fluxo osmótico

O fluxo osmótico é um fluxo de volume gerado por uma diferença de pressão osmótica. Para simplificar nossa análise, vamos inicialmente descrever os fenômenos numa **membrana semipermeável**, que exclui todos os solutos, permitindo apenas a passagem de água. Vamos considerar três montagens experimentais para descrever o fluxo osmótico, usando a membrana semipermeável. A Figura 3.11 mostra as três montagens, que utilizam um mesmo osmômetro, com uma mesma membrana.

O **osmômetro** é um termo geral que se aplica a qualquer instrumento destinado a medir osmolaridade. Para fins demonstrativos, utiliza-se um osmômetro que consiste em um frasco de vidro rígido fechado na parte inferior por uma membrana semipermeável, também rígida, e adaptado na parte superior a um tubo fino, graduado, onde pode ser medido o avanço do menisco líquido.

Experimento 1: O osmômetro contém, no seu interior (compartimento 2), uma solução de soluto S em água e no compartimento externo (compartimento 1), água pura. Observa-se, neste caso, um fluxo osmótico de água igual a J_v , orientado para dentro do osmômetro (sentido 1→2). Como os lados 1 e 2 estão abertos para a atmosfera, suas pressões são: $P_1 = P_2 = P_{\text{atm}}$.

Experimento 2: Neste caso, a composição dos dois meios é igual à do experimento 1, mas uma pressão hidrostática P_2 é aplicada no compartimento 2, de modo a neutralizar o fluxo osmótico. Portanto, temos que:

$$J_v = 0$$

$$P_2 = \pi_2$$

A pressão π_2 é definida como **pressão osmótica** da solução 2. Portanto, a pressão osmótica de uma solução pode ser definida como a pressão hidrostática necessária para interromper o fluxo osmótico, quando esta solução encontra-se no interior de um osmômetro ideal.

Experimento 3: Neste caso, o interior do osmômetro contém água pura ao invés de uma solução. No lado externo tem-se também água pura. No lado externo é aplicada uma pressão hidrostática P_1 , suficiente para produzir um fluxo de água igual a J_v , numericamente igual àquele observado no experimento 1. A pressão hidrostática aplicada no lado externo do osmômetro será, então, numericamente igual à pressão π_2 observada no experimento 2, ou seja, igual à

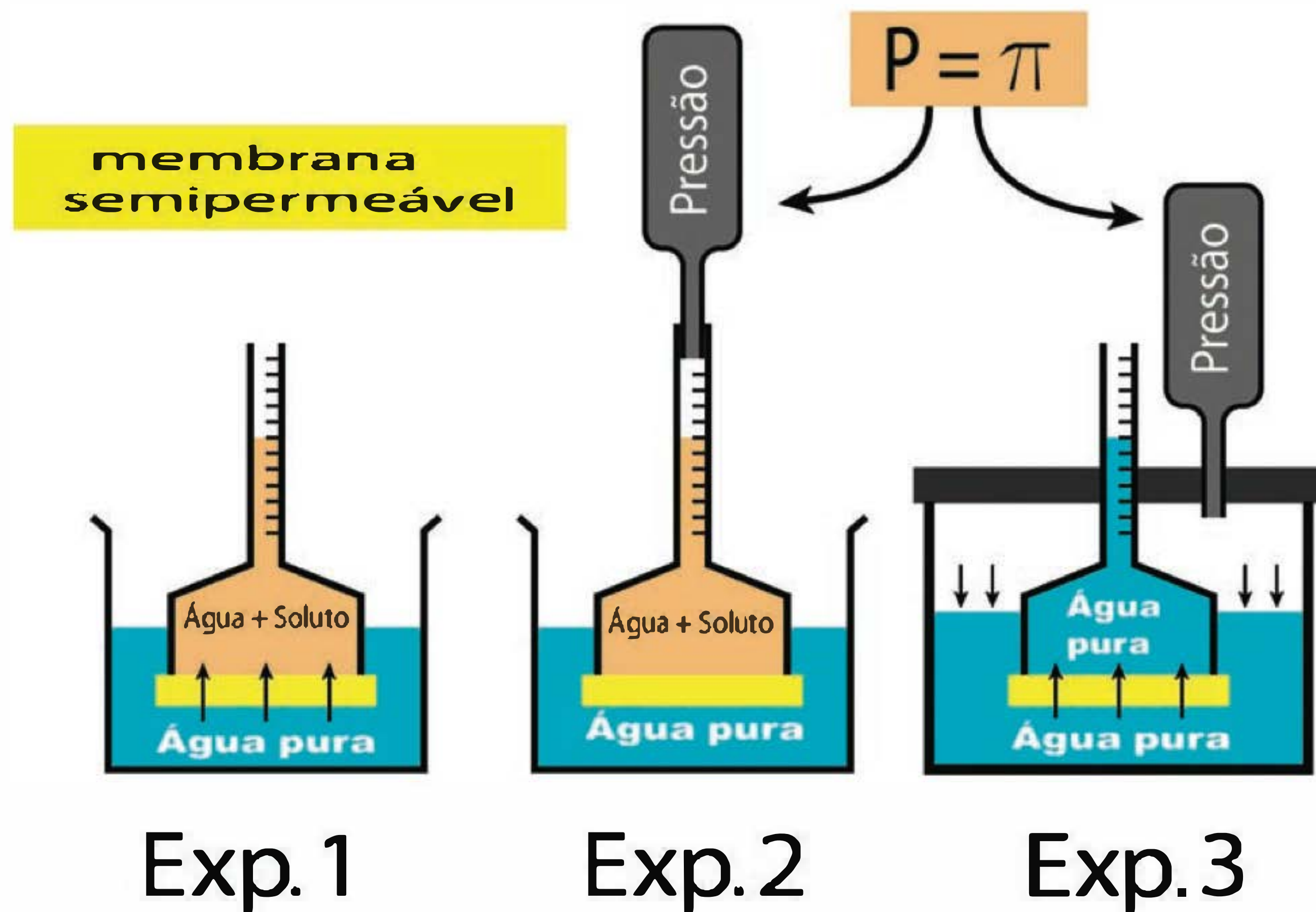


Fig. 3.11 Três montagens experimentais com o osmômetro. Na montagem 1, tem-se água pura no banho e uma solução no osmômetro. Na montagem 2, a mesma composição da montagem 1, mas com aplicação de pressão interna de modo a anular o fluxo de água. Na montagem 3, tem-se água pura nos 2 lados da membrana e pressão aplicada no lado de fora.

pressão osmótica da solução interna utilizada nos experimentos 1 e 2. A Tabela 3.5 resume os resultados dos 3 experimentos:

Tabela 3.5				
Experimento	Solução Interna	Solução Externa	Fluxo	$P_2 - P_1$
1	água + soluto	água pura	J_v	zero
2	água + soluto	água pura	nulo	π_2
3	água pura	água pura	J_v	$-\pi_2$

P_1, P_2 = pressão hidrostática nos lados 1 e 2.
Pressão osmótica no lado 2 = π_2 .

Equação de Vant'Hoff

A pressão osmótica teórica de uma solução aquosa diluída contendo um ou mais solutos é dada pela equação de Vant'Hoff (VH):

$$\pi = R \times T \times C_{\text{osmolar}} \text{ ou } \pi = R \times T \times \text{osmolaridade} \quad (3.51)$$

onde C_{osmolar} é a concentração molar de partículas osmoticamente ativas e, portanto, equivale à osmolaridade ou concentração osmolar. R é a constante dos gases ($R = 0,082 \text{ atm} \times \text{L} \times \text{mol}^{-1} \times \text{K}^{-1}$) e T a temperatura absoluta. A equação de VH aplicada para uma solução de um único soluto em água é:

$$\pi_s = R \times T \times n_s \times \Phi_s \times C_s \quad (3.52)$$

onde

n_s = número teórico de partículas livres por molécula do soluto S

Φ_s = coeficiente osmótico já definido na Equação 3.49

C_s = concentração molar do soluto S

Pressão osmótica de uma solução e pressão de um gás ideal

Existem analogias instrutivas entre a pressão osmótica de uma solução e a pressão exercida por um gás confinado a um recipiente. A equação de estado dos gases perfeitos é:

$$pV = nRT$$

onde p é a pressão, V , o volume, e n , o número de moles. Daqui obtém-se a pressão do gás como:

$$p = RT (n/V)$$

Mas n/V = concentração e, portanto, a pressão do gás pode ser expressa como:

$$p = RT C$$

A equação anterior tem a mesma forma da equação de VH. Portanto, a pressão osmótica de uma solução dada pela equação de VH é numericamente igual à pressão exercida por um gás ideal ou por uma mistura de gases confinados a um recipiente fechado a uma concentração total de C .

A analogia entre pressão osmótica e pressão de um gás pode ser estendida ainda mais. É fácil verificar que, confinando uma solução de um soluto S em água, num recipiente fechado, não há o aparecimento de qualquer pressão hidrostática devido à presença do soluto. No entanto, ao colocar esta mesma solução no interior de um osmômetro,

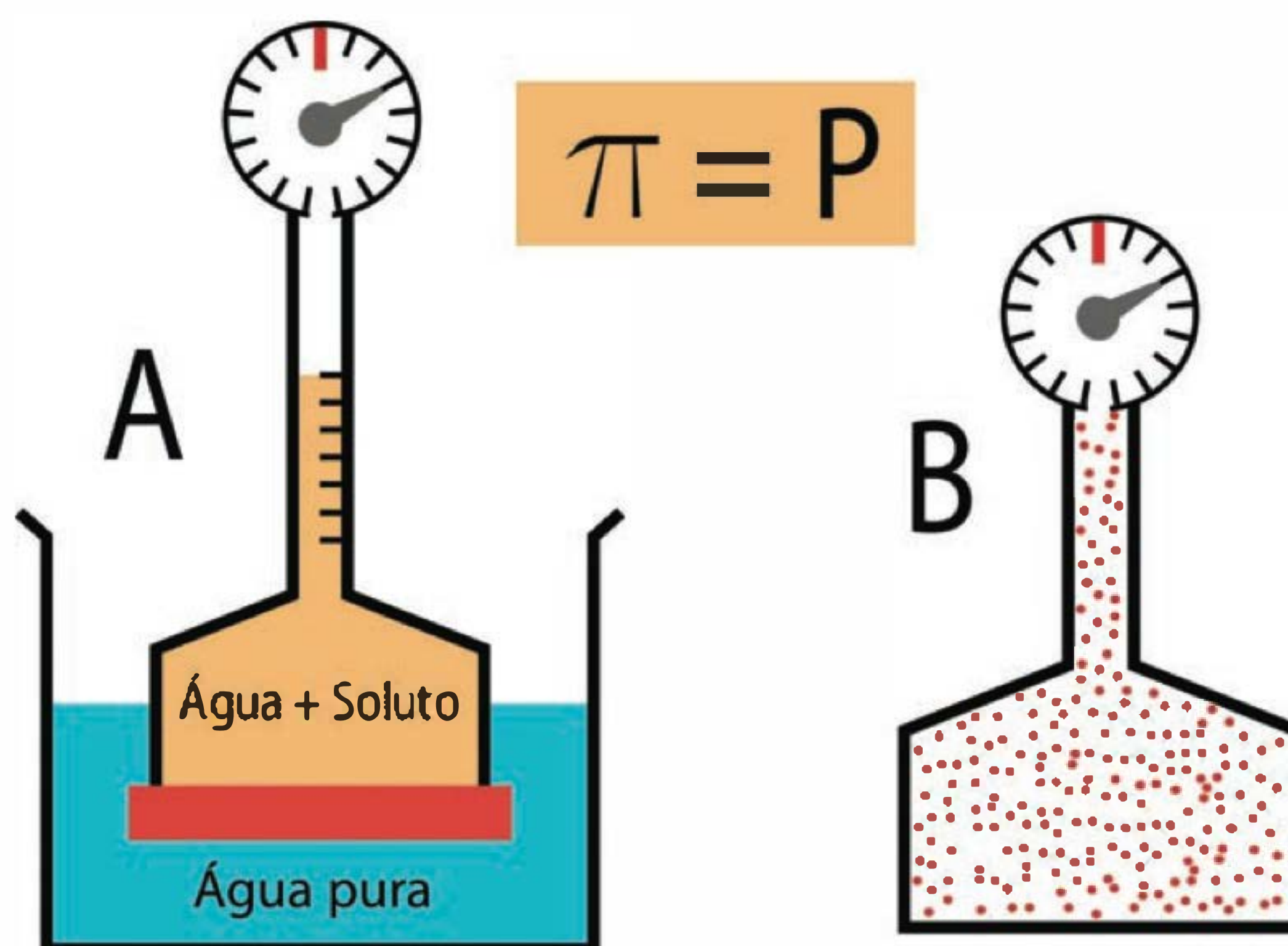


Fig. 3.12 Analogia entre pressão osmótica de uma solução e pressão exercida por um gás ideal. Em (A) tem-se no osmômetro uma solução cuja osmolaridade é C osmoles/L e no meio externo água pura. Uma membrana semipermeável (em vermelho) separa os dois meios. A pressão que interrompe o fluxo osmótico é $\pi = RT C$. Em (B) tem-se um gás ideal a uma concentração de C moles/L. A pressão do gás é, neste caso, igual a $P = RTC$. Portanto, tem-se que $\pi = P$.

como na montagem do Experimento 1, a água passa a penetrar no interior do osmômetro movida por uma diferença de pressão osmótica. Se o fluxo osmótico for interrompido fechando o capilar no Experimento 1, será gerada no interior do osmômetro uma pressão hidrostática numericamente igual à pressão osmótica da solução no compartimento 2 do osmômetro. Tudo se passa como se, agora, as moléculas de soluto passassem a exercer pressão sobre as paredes do recipiente, como ocorre com as moléculas do gás. Esta pressão é igual àquela pressão que um número idêntico de moléculas de gás exerceria num recipiente seco, com o mesmo volume, como mostra a Figura 3.12.

No entanto, ao contrário do que ocorre no gás, a pressão osmótica equivale a uma pressão hidrostática **negativa**. Dessa maneira, quando as moléculas do soluto estão numa solução aquosa, a sua tendência de escape manifesta-se de forma curiosa: em vez de ocuparem maior volume, no que estão impedidas pela membrana semipermeável, as moléculas de soluto diluem-se arrastando, para si, a água do compartimento oposto, com uma pressão igual porém de sentido oposto ao daquela pressão que elas exerceriam se estivessem na forma de um gás.

Fluxo de água

No Experimento 1 (Figura 3.11), a pressão hidrostática é igual nos 2 lados da membrana e a água move-se do lado 1 para o lado 2 exclusivamente à custa de uma diferença de pressão osmótica igual a $\pi = RT$ osmolaridade. O fluxo de água correspondente é J_v . Se o fluxo de água for expresso em unidades de $\text{cm}^3 \text{s}^{-1} \text{cm}^{-2}$, ele se relaciona com a diferença de pressão osmótica de acordo com a equação:

$$J_v = L_p \times \Delta\pi \quad (3.53)$$

onde o termo L_p é a **condutividade hidráulica** da membrana ($\text{cm s}^{-1} \text{atm}^{-1}$) e $\Delta\pi$, a diferença de pressão osmótica (atm).

Como visto na descrição dos 3 experimentos básicos de osmose, um mesmo fluxo de água, J_v , pode ser gerado em duas condições distintas resumidas na Tabela 3.6.

Tabela 3.6

Experimento	Fluxo	Fenômeno
1	$J_v = L_p \times (\pi_2 - \pi_1)$	Osmose
3	$J_v = L_p \times (P_1 - P_2)$	Filtração

A Tabela 3.6 mostra que uma diferença de pressão hidrostática numericamente igual à diferença de pressão osmótica produz um fluxo de água idêntico. No Experimento 1 temos osmose pura, enquanto no Experimento 3 temos filtração pura. Nas membranas biológicas, o usual é ter uma combinação desses dois fenômenos.

Coeficiente de reflexão

Nos experimentos de osmose vistos até aqui, usamos uma membrana semipermeável que permite a passagem de água mas impede totalmente a passagem de soluto. As membranas biológicas naturais, no entanto, permitem também a passagem de solutos em maior ou menor grau. Quando uma membrana não consegue reter totalmente a passagem do soluto, observa-se que a intensidade do fenômeno osmótico diminui, o que se traduz por uma diminuição do fluxo de água na montagem do Experimento 1. Ou seja, para uma mesma concentração de soluto, o fluxo J_v fica menor. Se o soluto tiver moléculas muito pequenas, que passem livremente pela membrana, observa-se que o fluxo osmótico desaparece.

Se usarmos uma membrana parcialmente permeável ao soluto na montagem do Experimento 2 (Figura 3.11), a pres-

são hidrostática necessária para interromper o fluxo osmótico diminuirá em relação a uma membrana impermeável ao soluto. Portanto, a pressão osmótica medida ou efetiva será menor. A **pressão osmótica efetiva** é a pressão hidrostática necessária para interromper o fluxo osmótico numa montagem como a do Experimento 2.

Quando a membrana é idealmente semipermeável, a pressão osmótica efetiva coincide com a pressão osmótica teórica dada pela equação de VH. Por outro lado, quando as moléculas de soluto podem permear a membrana parcialmente, a pressão osmótica efetiva é menor que a pressão osmótica teórica. A Tabela 3.7 resume as várias possibilidades:

Tabela 3.7		
Caso	Interação Membrana/Soluto	π_{eff}
1	membrana impermeável ao soluto	igual a RTC
2	membrana parcialmente permeável ao soluto	menor que RTC
3	membrana totalmente permeável ao soluto	zero

Para quantificar a pressão osmótica efetiva em todas as situações acrescenta-se, na equação de VH, o termo **coeficiente de reflexão** designado pelo símbolo **sigma** (σ). O coeficiente de reflexão refere-se ao soluto e à membrana e descreve-se como: sigma do soluto S para a membrana M. Dessa maneira, a pressão osmótica efetiva fica definida como:

$$\pi_{\text{eff}} = \sigma_S^M \times R \times T \times C_S \tag{3.54}$$

Consideremos os 3 casos da Tabela 3.7.
No **caso 1**, a membrana é impermeável ao soluto S: aqui todas as moléculas do soluto que incidem na superfície da membrana são “refletidas” de volta ao lado de origem. Portanto, neste caso, tem-se que sigma = 1 ou 100%.

No **caso 2**, a membrana é parcialmente permeável ao soluto. Neste caso, uma certa fração das moléculas que incidem sobre a superfície da membrana é refletida de volta ao lado de origem, mas uma outra fração consegue passar ao lado oposto e, portanto, não é refletida. Neste caso, sigma é maior que zero mas menor que 1. Como ocorre isto? Na realidade, os poros da membrana não são todos iguais. Assim, há poros um pouco maiores que a molécula do soluto S, mas há uma grande proporção de poros menores que a molécula de S.

No **caso 3**, os poros da membrana são francamente maiores que as moléculas do soluto S que, portanto, passa livremente por eles. Assim, todas as moléculas de soluto que incidem sobre a superfície da membrana passam para o lado oposto. Neste caso, sigma = zero.

Para entender intuitivamente por que um valor de sigma menor que 1 implica uma diminuição da pressão osmótica efetiva e do fluxo osmótico associado é conveniente imaginar a osmose como decorrente de uma pressão

hidrostática **negativa** aplicada ao lado onde se encontra o soluto. Essa pressão negativa deve de fato existir em regiões microscópicas no interior dos poros, não podendo ser detectada ou medida.

Essa pressão negativa tem o mesmo valor numérico da pressão osmótica efetiva da solução. Analisado sob este prisma o Experimento 1 indica que o lado 2 aspira a água do lado 1 com uma pressão negativa de π atm onde $\pi = RTC$. Como resultado, a água flui de 1 para 2. Ora, para que as moléculas de soluto possam “aspirar” água no sentido 1 para 2, estas moléculas não podem “escorregar” de 2 para 1, ou seja, têm de fixar-se nas bordas do poro.

Quando o soluto pode permear a membrana, além dos efeitos já descritos, um outro fenômeno ocorre: as moléculas de soluto passam a contribuir com o fluxo de volume.

Vários solutos ao mesmo tempo com sigmas diferentes

As membranas biológicas separam meios aquosos que contêm vários tipos de solutos, com diferentes concentrações em cada lado e com diferentes coeficientes de reflexão. Para saber, em cada situação, qual a diferença de pressão osmótica efetiva através da membrana e qual a magnitude e sentido do fluxo osmótico associado, é preciso levar em conta esses fatores. Como exemplo, consideremos um caso relativamente simples dessa situação, como mostra a Figura 3.13.

Qual o sentido do fluxo de água neste exemplo?

Um modo de resolver este caso é aplicar o princípio de superposição. Inicialmente, calcula-se a pressão osmótica efetiva de cada solução, admitindo que o lado oposto contém apenas água pura. Temos então:

$$\pi_{\text{eff}}(\text{solução 1}) = (\text{sigma do soluto 1}) \times RT \times (\text{Conc. do soluto 1}) = 0,5 \times 24,6 \times 1,0 = 12,3 \text{ atm}$$

$$\pi_{\text{eff}}(\text{solução 2}) = (\text{sigma do soluto 2}) \times RT \times (\text{Conc. do soluto 2}) = 0,8 \times 24,6 \times 0,5 = 9,84 \text{ atm}$$

$$\Delta\pi_{\text{eff}}(\text{solução 1} - \text{solução 2}) = 12,3 - 9,84 = 2,46 \text{ atm}$$

Verifica-se, do cálculo anterior, que a solução 1 tem maior pressão osmótica efetiva que a solução 2 e, portanto, ao justapor uma solução contra a outra, o fluxo de volume será dirigido no sentido 2 para 1.

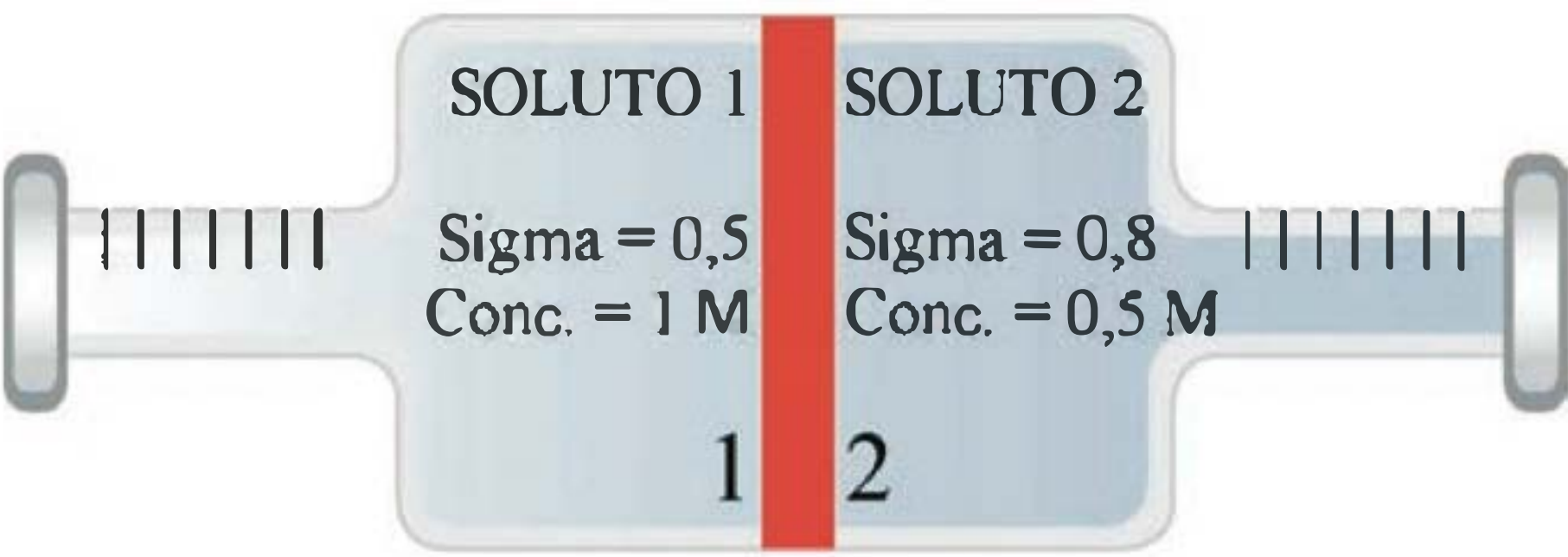


Fig. 3.13 “Osmódromo” mostrando o balanço de forças osmóticas entre duas soluções separadas por uma membrana real. O “osmódromo” é um instrumento imaginário que permite comparar a pressão osmótica efetiva de duas soluções opostas a uma mesma membrana. Explicação no texto.

Osmose e filtração

Freqüentemente, têm-se, através das membranas biológicas, diferenças de pressão osmótica e hidrostática, ocorrendo simultaneamente. Nas células vegetais, um envoltório rígido pode suportar grandes pressões hidrostáticas. Nas células animais, no entanto, não ocorrem grandes diferenças de pressão hidrostática, uma vez que a membrana tem pequena resistência mecânica. Além disso, as células animais possuem mecanismos eficientes de regulação de volume. Os exemplos mais importantes de filtração e osmose ocorrendo conjuntamente estão ao nível da parede dos capilares.

Na presença simultânea de uma diferença de pressão osmótica ($\Delta\pi$) e hidrostática (ΔP), o fluxo de volume é dado por:

$$J_V^{\text{total}} = J_V^{\Delta P} + J_V^{\Delta\pi} = \sigma L_p \Delta\pi + (-L_p \Delta P) = -L_p (\Delta P - \sigma \Delta\pi) \quad (3.55)$$

Os efeitos simultâneos de uma diferença de pressão osmótica e hidrostática através de uma membrana porosa podem ser melhor compreendidos no diagrama da Figura 3.14.

Aqui, uma membrana semipermeável separa dois meios. No meio 1, aberto para a atmosfera, tem-se água pura. No meio 2 tem-se uma solução de um soluto S em água. O compartimento 2 tem paredes rígidas e está conectado a um cilindro de ar comprimido, podendo sua pressão hidrostática ser modificada. O fluxo de volume

é dado pela equação: $J_v = L_p (\Delta P - \Delta\pi)$, supondo que $\sigma = 1$.

Quando o lado 2 tem pressão hidrostática igual à do lado 1 (considerada zero), tem-se um fluxo osmótico de água no sentido 1→2 dado por: $J_v = L_p \Delta\pi$.

Aplicando-se, no lado 2, uma pressão hidrostática, o fluxo osmótico de volume diminui gradativamente com o aumento da pressão hidrostática até cair para zero, quando $\Delta P = \Delta\pi$. Continuando-se a aumentar a pressão hidrostática, o fluxo de volume inverte o sentido e passa a ser de 2 para 1. Agora temos o fenômeno de **ultrafiltração** ou **osmose reversa**.

Essas interações entre as forças osmóticas e hidrostáticas ocorrem em muitos locais no organismo vivo. Um exemplo particularmente importante é encontrado ao nível dos capilares sistêmicos onde essas forças recebem o nome de **forças de Starling**.

FLUXO MOLAR E FLUXO DE VOLUME

Vimos anteriormente que tanto água como solutos ocupam volume. No entanto, há uma diferença importante entre o **fluxo molar** e o **fluxo de volume**. O fluxo molar refere-se à quantidade de moles de uma dada substância passando pela membrana por unidade de área e de tempo e é dado em unidades de $\text{mol s}^{-1} \text{cm}^{-2}$. O fluxo de volume é o volume total das substâncias atravessando a membrana por unidade de área e de tempo e suas unidades são: $\text{cm}^3 \text{s}^{-1} \text{cm}^{-2}$.

Vamos supor que N_i moles de uma dada substância i estão dissolvidos em água. As moléculas da substância i

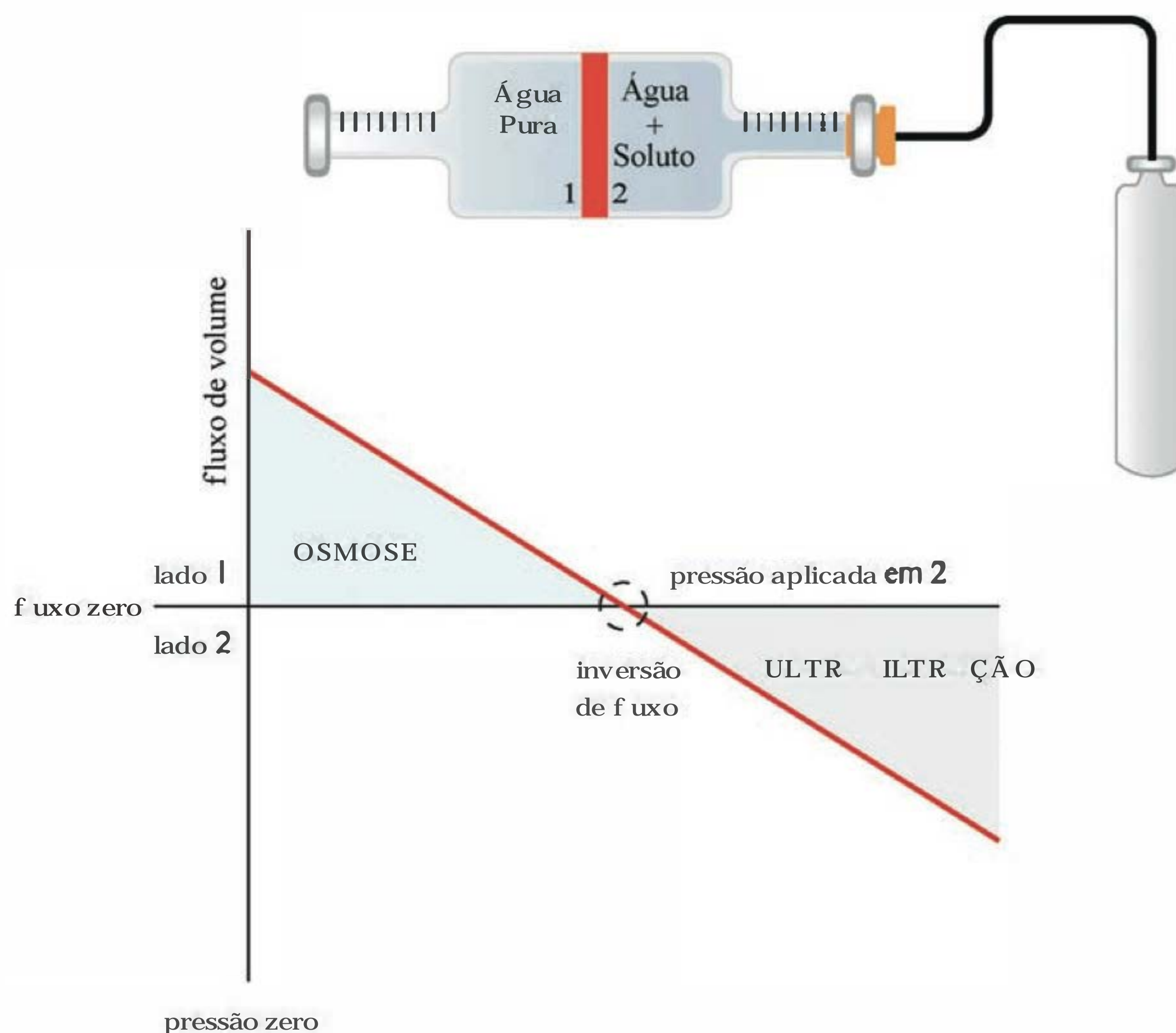


Fig. 3.14 Gráfico da osmose e ultrafiltração. Explicação no texto.

ocupam certo volume da solução, que vamos considerar como sendo igual a V_i . A relação entre o número de moles N_i e o volume V_i é dada por:

$$V_i = N_i \times \text{VMP}_i \quad (3.56)$$

O termo VMP_i é o **volume molar parcial** da substância i e equivale ao volume ocupado por 1 mol do soluto i , estando este soluto dissolvido numa grande quantidade de água.

A Equação 3.56 vale para solutos e também para a água. De modo geral, quando um soluto S está dissolvido na água, uma parte do volume total da solução é ocupada pelas moléculas de água e uma outra parte pelas moléculas do soluto. Qualquer volume da solução pode, então, ser expresso como a soma dos volumes das moléculas de água e das moléculas de soluto:

$$\begin{array}{ccccccc} V_{\text{solução}} = V_{\text{H}_2\text{O}} + V_{\text{solute}} & = & (N_{\text{H}_2\text{O}} \times \text{VMP}_{\text{H}_2\text{O}}) & + & (N_{\text{solute}} \times \text{VMP}_S) \\ \Downarrow & & \Downarrow & & \Downarrow & & \Downarrow \\ \text{cm}^3 & = & \text{moles} & (\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}) & (\text{moles}) & (\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}) \end{array} \quad (3.57)$$

Exemplo: Consideremos 1 litro de uma solução de glicose em água com uma concentração de glicose = 0,1 mol/litro. Sabemos que: $\text{VMP}_G = 111 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$.

Portanto, neste 1 litro de solução, o volume ocupado pela glicose será: $V_{\text{glicose}} = N_G \times \text{VMP}_G = (0,1 \text{ mol}) \times (111 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}) = 11,1 \text{ cm}^3$. O volume ocupado pelas moléculas de água será = $1.000 - 11,1 = 988,9 \text{ cm}^3$.

Quando uma solução flui através de poros ou canais aquosos, o fluxo de volume compõe-se também de duas partes: uma parte é o volume de água e a outra parte é o volume do soluto. No entanto, quando a membrana restringe a passagem do soluto total ou parcialmente, a proporção dessas duas partes no volume total pode variar.

Quando a solução (água + soluto) flui por uma membrana idealmente semipermeável que não permite a passagem de soluto, o fluxo de volume é constituído apenas de água, uma vez que as moléculas de soluto não podem atravessar a membrana.

No outro extremo temos membranas cujos poros são tão grandes que as moléculas de soluto passam livremente. Neste caso, as moléculas de soluto fluem pelos poros acompanhando as moléculas de água com a mesma velocidade. O fluxo de volume consiste, aqui, em uma contribuição de água e uma contribuição do soluto e a proporção soluto/água não se altera na passagem pelos poros.

Qualquer que seja a situação, o fluxo de volume é sempre uma soma do fluxo de água e do fluxo de soluto:

$$\begin{aligned} J_V^{\text{total}} &= J_V = J_V^{\text{água}} + J_V^{\text{solute}} = J_{\text{H}_2\text{O}} \times \text{VMP}_{\text{H}_2\text{O}} + J_S \times \text{VMP}_S \\ \text{cm}^3 \text{ s}^{-1} \text{ cm}^{-2} &= (\text{mol s}^{-1} \text{ cm}^{-2}) \times (\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}) + (\text{mol s}^{-1} \text{ cm}^{-2}) \times (\text{cm}^3 \text{ mol}^{-1}) \end{aligned} \quad (3.58)$$

Quando a membrana restringe parcialmente a passagem do soluto o **fluxo diferencial de volume** (J_D) é a diferença entre o fluxo de volume de água e o fluxo de volume de soluto:

$$\begin{aligned} J_V^{\text{diferencial}} &= J_V^{\text{água}} - J_V^{\text{solute}} = \\ &= \text{Velocidade}_{\text{H}_2\text{O}} - \text{Velocidade}_{\text{solute}} \end{aligned} \quad (3.59)$$

É fácil demonstrar, como indicado na Equação 3.59, que o fluxo diferencial é igual à diferença entre as velocidades da água e do soluto. Basta lembrar que a unidade do fluxo de volume é a mesma da unidade de velocidade, ou seja, cm por segundo. Assim: $J_V = \text{cm}^3 \times \text{s}^{-1} \times \text{cm}^{-2} = \text{cm} \times \text{s}^{-1}$.

Uma das vantagens de empregar o fluxo diferencial de volume é na descrição do fenômeno da filtração e da osmose quando a membrana não é ideal, ou seja, permite fluxo de água e de soluto. No procedimento de filtração, por exemplo, o que se deseja, normalmente, é separar o soluto da água. Para tal é necessário que as moléculas de água passem pelos poros com maior velocidade que as moléculas de soluto. O fluxo diferencial de volume é uma medida desta eficiência. Quando as moléculas de soluto são restringidas parcialmente pelos poros elas podem ainda fluir, mas o fazem com uma velocidade menor que a velocidade das moléculas de água. A razão é que as moléculas de soluto interagem com a paredes do poro e sofrem um atraso ou retardo na sua velocidade. Como resultado, o **filtrado** é uma solução mais diluída que o **filtrando**. Existem casos em que as moléculas de soluto são muito menores que os poros da membrana e, portanto, passam livremente por eles. Neste caso, quando se aplica uma diferença de pressão hidrostática através da membrana, as moléculas de soluto movem-se com a mesma velocidade das moléculas de água. Aqui, tem-se a **filtração livre**, onde o filtrado tem a mesma composição do filtrando.

Um exemplo importante de filtração livre ocorre na **filtração glomerular**, onde todas as moléculas pequenas e os íons são filtrados livremente. Isto significa que, no capilar glomerular, a velocidade de passagem das moléculas pequenas é a mesma das moléculas de água. Portanto, na filtração glomerular, a concentração do filtrado não se altera. No entanto, para as moléculas de proteínas (p. ex., albumina), com maior PM, a filtração no glomérulo não é livre, pois o sigma da barreira de filtração é muito próximo de 1. Como resultado, essas proteínas são retidas na circulação e não passam ao túbulo renal.

Uma analogia interessante é com um rio onde há barcos à deriva. As margens e o fundo do rio constituem um poro da membrana. As moléculas de soluto são os barcos. Quando os barcos não tocam as margens ou o fundo do rio, eles são levados pela correnteza e têm a mesma velocidade da água. Aqui temos a filtração livre. No entanto, se o rio estiver mais vazio e os barcos roçarem o fundo, a velocidade dos barcos será menor que a da correnteza. No poro da membrana, as moléculas roçam as bordas e perdem velocidade. A filtração não será mais livre.

Uma outra aplicação do conceito de fluxo diferencial de volume é na definição de sigma. Quando não há diferença de pressão osmótica entre as soluções e uma diferença de pressão hidrostática é aplicada através da membrana, é possível demonstrar que:

$$\sigma_s = 1 - \frac{\text{Velocidade do soluto}}{\text{Velocidade da água}} \quad (3.60)$$

Vamos aplicar a Equação 3.60 em dois casos extremos: quando o soluto é totalmente impedido de passar nos poros sua velocidade é zero e da equação obtém-se que sigma é igual a 1; quando o soluto e a água têm a mesma velocidade nos poros, obtém-se sigma igual a zero.

Quando a membrana impede total ou parcialmente a passagem do soluto o filtrado tem sua composição modificada pela filtração. No caso da membrana semipermeável ideal, a filtração forçada por pressão separa completamente o soluto da água. O soluto fica retido e a água passa ao lado oposto. Esta é a ultrafiltração já vista. Mas, mesmo que a membrana não impeça totalmente a passagem do soluto, o filtrado tem sua composição modificada pelo processo de filtração, ficando com uma menor concentração final do soluto.

Potencial químico da água

O potencial químico da água é dado por

$$\mu_{\text{água}} = \mu_{\text{água}}^0 + RT \ln C_{\text{água}} + \text{VMP}_{\text{água}} P \quad (3.61)$$

onde $\text{VMP}_{\text{água}}$ é o volume molar parcial da água = $18 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$, e P é a pressão hidrostática.

Quando o fluxo osmótico é interrompido, como no Experimento 2, por um excesso de pressão hidrostática no compartimento 2, o que ocorre é que o potencial químico da água iguala-se nos dois lados da membrana, à custa do aumento da pressão hidrostática. É possível (embora complicado), a partir da Equação 3.61, obter a equação de Vant'Hoff. Também o fluxo osmótico de água pode ser visto simplesmente como um fenômeno de difusão da água: no lado onde a água encontra-se misturada ao soluto, a concentração de água é menor do que no lado onde a água é pura. Desta forma, a água difunde-se de sua maior concentração para a menor concentração. Esta maneira de ver a osmose, embora seja correta, é de difícil formulação, pois a concentração da água é muito alta.

ACOPLAMENTO ENTRE FLUXOS DE ÁGUA E SOLUTO

Solvent drag, eletroosmose e streaming potential

Quando a água e o soluto movem-se pelas mesmas vias, ocorrem normalmente interações entre seus movimentos. Estes efeitos constituem belos exemplos do fenômeno de **acoplamento de fluxos**.

Um caso comum e importante de acoplamento ocorre quando a água move-se para fora dos capilares e arrasta moléculas de soluto. Este fenômeno é o *solvent drag* ou arraste pelo solvente.

Se as moléculas de soluto têm carga elétrica, ao serem arrastadas pelo fluxo de água, pode ocorrer uma separação de cargas através dos poros. Por exemplo, consideremos um poro seletivo para cargas positivas e que impede a passagem de cargas negativas. Um fluxo de água, gerado através deste poro, por uma diferença de pressão, vai arrastar cátions e separá-los dos ânions. Isto gera uma DP através do poro, chamada de *streaming potential*.

Um fenômeno oposto ocorre quando íons ou moléculas com carga são forçados, por uma DP, a movimentar-se através de um poro. Neste caso, as moléculas do soluto irão arrastar consigo as moléculas de água, gerando-se um fluxo de água. É o fenômeno da **eletroosmose**.

OSMOLARIDADE E TONICIDADE

Dizemos que duas soluções são **isosmóticas** quando elas têm a mesma concentração de partículas osmoticamente ativas, ou seja, quando têm a mesma osmolaridade. Duas soluções isosmóticas, quando colocadas alternadamente num osmômetro ideal, vão gerar a mesma pressão osmótica. A osmolaridade de uma solução é, portanto, uma propriedade intrínseca da solução e não depende das características da interação do soluto com a membrana osmótica. Por outro lado, a **tonicidade** de uma solução é um parâmetro que depende não somente das características da solução, mas também da natureza da interação do soluto com a membrana. A **tonicidade** é a pressão osmótica efetiva ou a osmolaridade efetiva de uma solução. Duas soluções são **isotônicas** para uma dada membrana M quando produzem a mesma pressão osmótica efetiva quando em contato com esta membrana. A tonicidade depende, portanto, do sigma do soluto para a membrana em questão e da osmolaridade intrínseca da solução. Vamos supor um osmômetro dotado de uma dada membrana e consideremos duas soluções: sacarose 1 molar (sigma 1) e uréia 1 molar (sigma 0,5). Colocando-se no osmômetro alternadamente as duas soluções, suas pressões osmóticas efetivas serão:

$$\begin{aligned} \pi_{\text{sac}} &= \sigma_{\text{sac}} RT C_{\text{sac}} = 1 \times 0,082 \times 300 \times 1,0 = 24,3 \text{ atm} \\ \pi_{\text{uréia}} &= \sigma_{\text{uréia}} RT C_{\text{uréia}} = 0,5 \times 0,082 \times 300 \times 1,0 = 12,15 \text{ atm} \end{aligned}$$

Observa-se, do cálculo anterior, que a pressão osmótica efetiva da solução de uréia é a metade daquela da sacarose. Neste exemplo, as duas soluções de sacarose e uréia têm a mesma osmolaridade (=1,0 osmolar) mas diferentes tonicidades (1,0 para a sacarose e 0,5 para a uréia).

LEITURA ADICIONAL

1. Boron W, Boulpaep E. *Medical Physiology*. New York: W.B. Saunders, 2004.
2. Castellan GW. *Physical Chemistry*. Reading, MA: Addison Wesley Publishing Co., 1983.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds.). *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill, 4th ed., 2000.
4. Procopio J. Hydraulic analogs as teaching tools for bioelectric potentials. *Advances in physiology education. Am J of Physiol* 1994; 12, S65-S76.
5. Shultz SG. *Basic Principles of Membrane Transport*. Cambridge: University Press, 1980.
6. Sten-Knudsen O. Passive transport processes. In: Giebish G, Tosteson DC, Ussing HH (eds.). *Membrane Transport in Biology*. Berlin: Springer-Verlag, vol. 1, Chap. 2, pp. 5-113, 1978.

CAPÍTULO 4

SISTEMAS DE TRANSPORTE NA MEMBRANA CELULAR

Maria Oliveira de Souza

Funções das membranas biológicas

Transporte passivo não mediado (difusão simples)

Transporte passivo mediado (difusão facilitada)

Uniporte

Transporte ativo

Transporte ativo primário

ATPases do tipo P

ATPases do tipo V

Regulação da H^+ ATPase do tipo vacuolar

Transporte ativo secundário

Co-transporte (simporte)

Co-transporte Na^+ -glicose

Co-transporte Na^+ -aminoácidos

Co-transportadores Na^+ e Cl^-

Co-transporte Na^+ -ânions

Contratransporte (antiporte ou trocadores)

Fisiopatologias de transportadores de membrana

Fibrose cística

Diarréia

FUNÇÕES DAS MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Uma das principais funções das membranas biológicas é o transporte de solutos. Toda célula viva deve adquirir, do meio ambiente, substratos para a biossíntese e produção de energia, enquanto libera para o meio externo os produtos do seu metabolismo. A membrana plasmática possui, em sua estrutura, proteínas específicas que reconhecem e transportam uma grande variedade de substâncias.

Estes sistemas de transporte são importantes para:

- Regular o volume da célula.
- Manter a composição iônica e o pH dos meios intra e extracelular.
- Captar nutrientes e compostos biologicamente importantes.
- Eliminar produtos finais do metabolismo para o meio extracelular.
- Gerar gradientes iônicos e acoplá-los a outros transportes.

Os sistemas de transporte podem ser classificados em:

1 – Transporte não mediado (difusão simples ou transporte **passivo não mediado**).

2 – Transporte mediado (difusão facilitada ou transporte **passivo mediado** e **transporte ativo** primário ou secundário).

A grande diferença entre o transporte **passivo** e o transporte **ativo** é a variação de energia livre (ΔG) da espécie transportada. O transporte passivo ocorre espontaneamente e, portanto, da maior para a menor energia livre. Neste tipo de transporte, o soluto é transportado a favor de seu gradiente de potencial eletroquímico. Já no transporte ativo, o soluto é transportado contra seu gradiente de potencial eletroquímico e há necessidade de fornecimento de energia livre para que ele ocorra (ΔG maior que zero). No principal tipo de transporte ativo, o ATP (adenosina trifosfato) é hidrolisado em ADP (adenosina difosfato) e P_i (fosfato inorgânico) para liberar energia da ligação fosfato terminal de alta energia do ATP. O fosfato terminal liberado transfere-se para a proteína transportadora, para iniciar um ciclo de fosforilação e desfosforilação. Na Tabela 4.1 estão os diferentes tipos de transporte e suas características principais.

TRANSPORTE PASSIVO NÃO MEDIADO (DIFUSÃO SIMPLES)

É o movimento de uma substância de uma região de alta para uma região de baixa concentração; ocorre a favor de um gradiente de concentração e não há gasto energético por parte da célula. Na difusão simples, a interação do substrato com a membrana ou seus componentes ocorre de modo aleatório. Pequenas moléculas como oxigênio e dióxido de carbono podem passar diretamente pela membrana plasmática, mas moléculas maiores, principalmente as polares, requerem transportadores especiais. Vários tipos de forças podem impulsionar esses processos de transporte não mediado, como, por exemplo, a diferença de concentração, a diferença de pressão hidrostática ou o potencial elétrico. Outro fator que regula a difusão é a solubilidade da substância na

Tabela 4.1 Resumo dos transportes de membrana

Tipo de Transporte	Mediado por Carregador	Transporte contra Gradiente	Utiliza Energia Metabólica	Depende de Gradiente	Exemplo
Difusão simples (não mediado)	Não	Não	Não	Não	Hormônios esteróides através da m. plasmática
Difusão facilitada (mediado)	Sim	Não	Não	Não	Captação de glicose por eritrócitos
Transporte ativo primário	Sim	Sim	Sim; direto	Pode depender	Na ⁺ -K ⁺ ATPase/Ca ²⁺ ATPase
Transporte ativo secundário	Sim	Sim*	Sim; indireto	Sim	Co-transporte de sódio e glicose no intestino e rim

*O Na⁺ é transportado a favor do seu gradiente e um ou mais soluto(s) é(são) transportado(s) contra o(s) seu(s) gradiente(s).

membrana plasmática. Entretanto, não vamos, nesta seção, tratar deste tipo de transporte, estando ele descrito no Capítulo 3.

TRANSPORTE PASSIVO MEDIADO (DIFUSÃO FACILITADA)

Muitos nutrientes essenciais para as células, como os açúcares, aminoácidos, nucleotídeos e bases orgânicas, são constituídos por moléculas hidrofílicas e, por isso, não conseguem atravessar a membrana celular por difusão simples. Sendo assim, muitas membranas possuem sistemas especiais de transporte que permitem a translocação dessas moléculas entre os meios EC e IC. Neste tipo de transporte, a molécula a ser transportada através da membrana liga-se necessariamente a uma proteína carregadora. Assim, a passagem transmembrânica de solutos polares e íons é possível devido a sua interação com proteínas de membrana que diminuem a energia de ativação necessária para o transporte. As proteínas que têm esta função são chamadas de **transportadoras** ou **permeases**. Uma das características deste transporte é o acoplamento do transportador à molécula transportada, através de ligações fracas não covalentes.

Existem vários tipos de transporte mediado e diferentes formas de classificá-los. No entanto, podemos definir duas

grandes categorias de transporte mediado, como mostra a Figura 4.1:

- 1 – Transporte mediado por carregadores
- 2 – Transporte mediado por canais

Uma das diferenças entre canais e carregadores é que os canais formam vias permanentes de comunicação entre os dois lados da membrana, enquanto os carregadores expõem, alternadamente, sítios de ligação para o substrato, de um ou outro lado da membrana. Uma outra diferença é o fato de os canais apresentarem taxas de transporte maiores que os carregadores.

A difusão facilitada apresenta cinética de **saturação, especificidade e inibição**.

Saturação. A saturabilidade baseia-se no conceito de que o número limitado de moléculas do carregador não permite observar uma relação linear entre o fluxo de uma substância e sua concentração. Quando a concentração do substrato aumenta, a disponibilidade de sítios nos carregadores não aumenta na mesma proporção, o que leva a uma saturação dos sítios. O fluxo tende a saturar quando aproximadamente todos os carregadores ficam ocupados por moléculas de solutos. Neste tipo de transporte o fluxo do substrato segue a cinética de Michaelis-Menten, assim como na interação enzima-substrato. Por exemplo, em um experimento em que o fluxo de um substrato S para o interior da célula é medido como função da concentração do

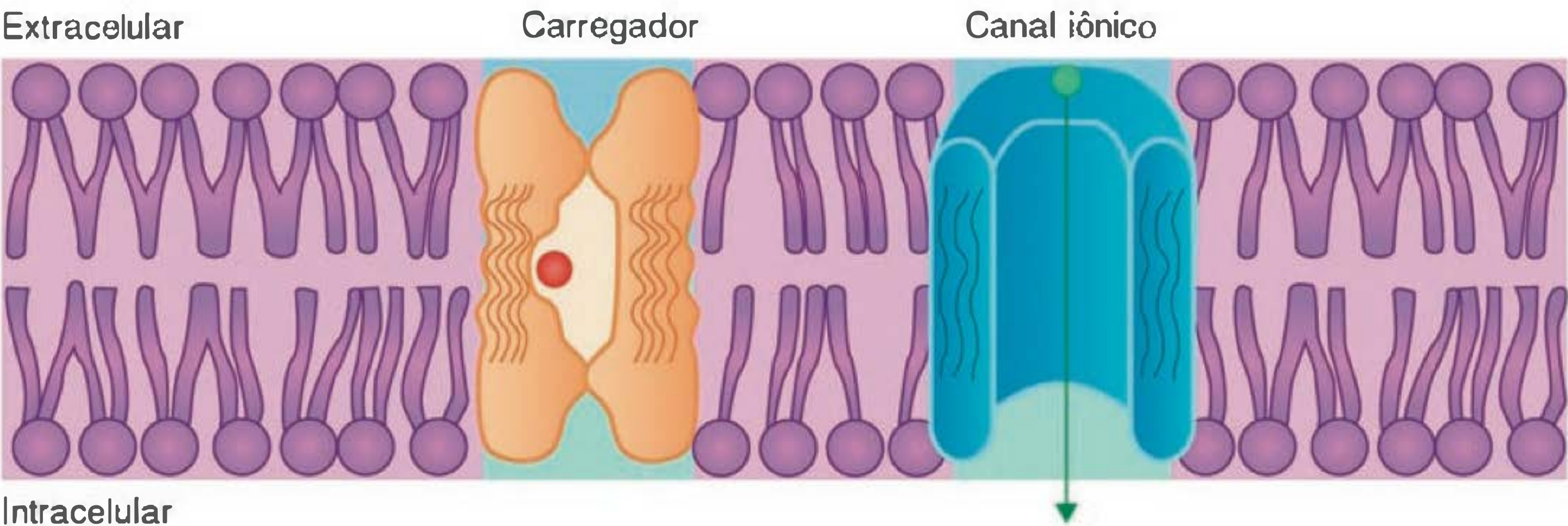


Fig. 4.1 Distinção entre canais e carregadores. Descrição no texto.

substrato no banho, obtém-se uma curva como a da Figura 4.2A, em que o fluxo do substrato aumenta com a concentração no banho, mas gradualmente atinge um valor máximo, a partir do qual não aumenta mais, apesar de a concentração do substrato no banho seguir aumentando. Essa condição indica que ocorreu o fenômeno de **saturação**. Isto se deve ao fato de que, em concentrações baixas de substrato, muitos sítios de interação estão disponíveis e a velocidade de transporte aumenta na mesma taxa do aumento da concentração. À medida que a concentração aumenta, os sítios disponíveis tornam-se gradativamente escassos e a velocidade de transporte não acompanha o aumento da concentração. A saturação do transporte ocorre quando todos os sítios estão ocupados pelas moléculas do substrato em um ponto denominado **Velocidade máxima de transporte ($V_{m\acute{a}x}$)** ou **Fluxo máximo ($J_{m\acute{a}x}$)**.

A concentração do substrato que corresponde à metade da velocidade máxima ou fluxo máximo de transporte é conhecida como **constante de Michaelis (K_m)**, como definiu o pioneiro da cinética enzimática, Leonor Michaelis. A taxa de transporte de um substrato em função de sua concentração é dada pela Equação 4.1:

$$V = \frac{[S] \cdot V_{m\acute{a}x}}{K_m + [S]} \tag{4.1}$$

Onde:

- V = velocidade da reação (mM s^{-1})
- $[S]$ = concentração do substrato (mM L^{-1})
- $V_{m\acute{a}x}$ = velocidade máxima de transporte do substrato (mM s^{-1})
- K_m = concentração do substrato na qual V é a metade do fluxo máximo ($V_{m\acute{a}x}$) (mM L^{-1})

Em 1913, Maude Menten contribuiu para a definição dos parâmetros desta equação. Por isso denominaram-na “Equação de Michaelis-Menten”.

Não é possível determinar experimentalmente o valor exato de $V_{m\acute{a}x}$ e, conseqüentemente, o K_m também não é determinado de maneira precisa. Por isso é chamado de K_m aparente. Sendo assim, a equação de Michaelis-Menten pode ser linearizada pelo método de Lineweaver-Burk e reescrita, para se obterem valores mais precisos para esses parâmetros (Equação 4.2 e Figura 4.2B).

Tabela 4.2 Parâmetros cinéticos do transporte de glicose no eritrócito

Temperatura (°C)	K_m (mM)	$V_{m\acute{a}x}$ ($\text{mM} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$)
20	1,6	45-200
25	3	150
37	4-10	600

$$\frac{1}{V_s} = \frac{K_m}{V_{m\acute{a}x} \cdot [S]} + \frac{1}{V_{m\acute{a}x}} \tag{4.2}$$

Onde:

- $1/V$ (no eixo Y) e $1/[S]$ (no eixo X) são as variáveis
- $1/V_{m\acute{a}x}$ = *slope* (coeficiente angular da reta)
- $-1/K_m$ = intercepto sobre o eixo X

Em um processo de transporte, o K_m corresponde à concentração de substrato na qual metade dos sítios do transportador está ocupada por moléculas do substrato. Por isso, o K_m é conhecido como uma constante de afinidade. Sendo assim, quanto menor o valor de K_m , maior a afinidade do carregador pelo substrato; o inverso também pode ser considerado.

Um exemplo está representado na Tabela 4.2, onde são comparados os parâmetros cinéticos do transporte de glicose no eritrócito humano.

Vê-se que a uma temperatura de 20°C, o transportador de glicose atinge sua velocidade máxima ($V_{m\acute{a}x}$) em baixas concentrações do substrato, apresentando, portanto, alta afinidade pelo mesmo ($K_m = 1,6 \text{ mM}$). Entretanto, à temperatura de 37°C, o transportador de glicose necessita de concentrações mais elevadas do substrato para atingir sua $V_{m\acute{a}x}$. Nesta condição, sua afinidade é menor ($K_m = 4-10 \text{ mM}$).

Especificidade. O transporte de um determinado soluto por uma proteína carregadora depende da interação desse soluto com sítios específicos da proteína. Por exemplo, o transportador para glicose no túbulo proximal renal reconhece e transporta o isômero D-glicose, mas não reconhece ou transporta o isômero sintético L-glicose e isto caracte-

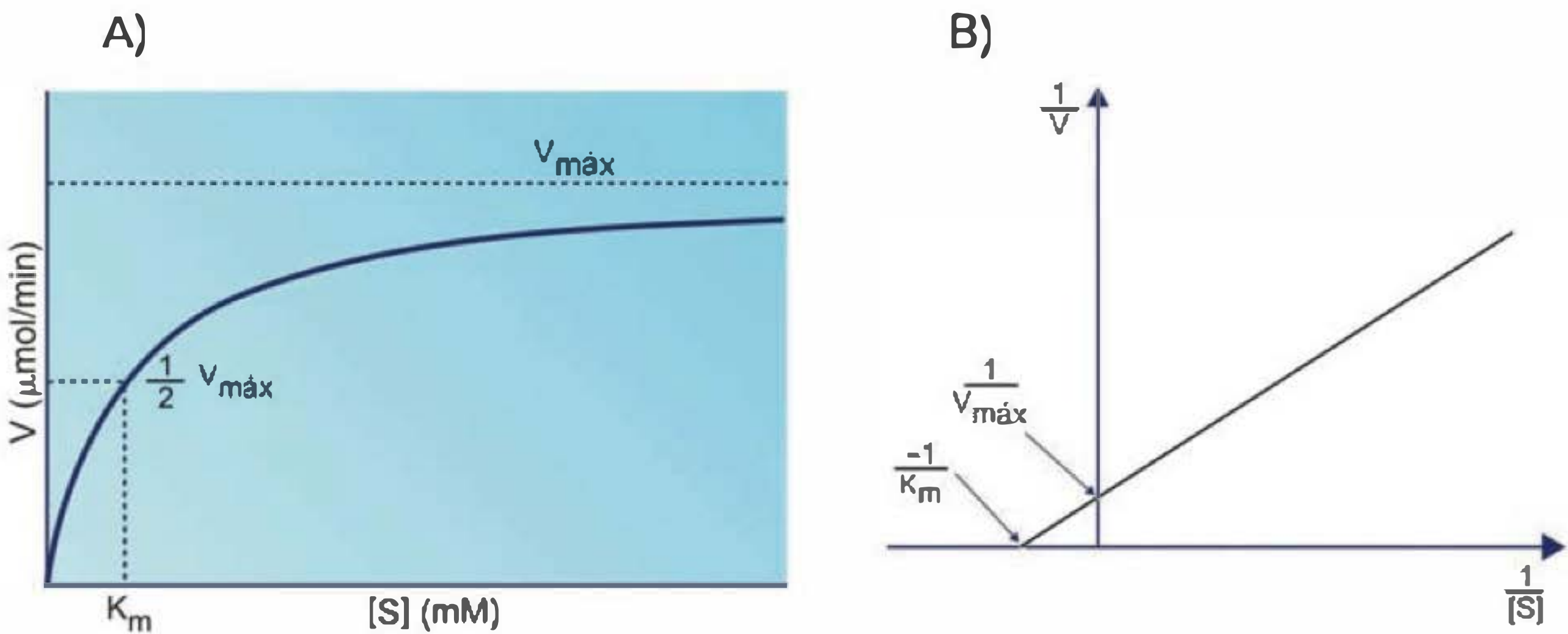


Fig. 4.2 (A) Curva de saturação do influxo de um substrato S. (B) Gráfico linearizado pelo método de Lineweaver-Burk ($1/V$ versus $1/[S]$), mostrando o significado de K_m e $V_{m\acute{a}x}$.

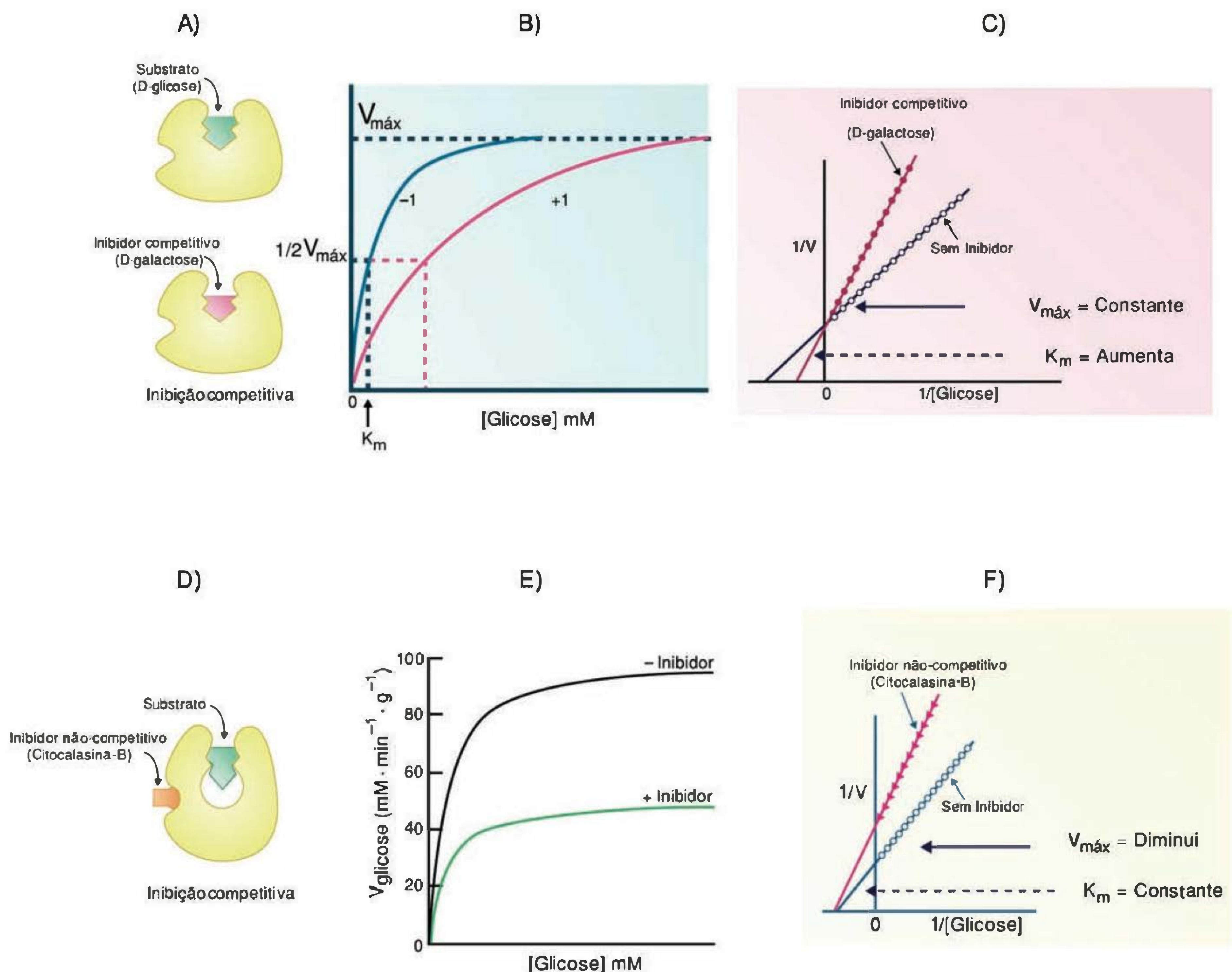


Fig. 4.3 Inibição do transporte mediado de glicose no eritrócito humano. (A-C) Inibição competitiva. (D-F) Inibição não-competitiva.

riza sua especificidade. Ao contrário, a difusão simples não distingue entre os dois isômeros de glicose, pois não há envolvimento de carregador protéico.

Inibição. A inibição é a melhor evidência de que um sistema está envolvido com um processo particular de transporte mediado. Os inibidores são substâncias que diminuem a eficiência da proteína transportadora. A inibição pode ser caracterizada de três formas: (1) **competitiva**, quando o inibidor interage, por competir com o substrato pelo mesmo sítio (livre), mas não interage com o complexo carregador-substrato. Por exemplo, o transportador de glicose que é específico para a D-glicose pode reconhecer e transportar a D-galactose. Portanto, a presença de D-galactose inibe o transporte de D-glicose, por ocupar muitos dos sítios de interação, tornando-os indisponíveis para a glicose. Nessa condição, ocorre aumento do K_m , mantendo-se a $V_{\text{máx}}$ constante (Figura 4.3A-C); (2) **não-competitiva**, o inibidor interage com um sítio livre do carregador (diferente do sítio para o substrato). Por exemplo, a citocalasina B (droga obtida de fungos) inibe

o transportador de glicose do eritrócito, não por competir diretamente com a glicose pelo mesmo sítio, mas pela interação com outro sítio livre do carregador. Nessa condição, a capacidade funcional do sistema é reduzida devido à diminuição da $V_{\text{máx}}$ de transporte. Porém, o K_m mantém-se constante (Figura 4.3D-F); e (3) uma forma rara de inibição **não-competitiva**, na qual um inibidor liga-se apenas com o complexo substrato-carregador, alterando tanto a $V_{\text{máx}}$ como o K_m .

O transporte mediado por carregadores pode ser passivo ou ativo, em função de o substrato mover-se, respectivamente, a favor ou contra o seu gradiente de potencial eletroquímico. É comum classificar o transporte mediado por transportadores nas seguintes categorias:

1 – **Uniporte:** O transportador movimenta apenas um tipo de substrato. Exemplo: O transportador de glicose (GLUT 1) da membrana do eritrócito.

2 – **Simporte (ou co-transporte):** O transportador movimenta 2 tipos (em alguns casos, 3) de substrato em cada

Quadro 4.1 Transportadores de glicose da família GLUT

A glicose é transportada através da membrana celular por proteínas transportadoras específicas denominadas GLUT (*GLU*cose *TR*ansporters). Nos últimos anos, os transportadores de glicose foram isolados na membrana de várias células, inclusive do hepatócito e da célula muscular. Os GLUTs são proteínas integrais de membrana com peso molecular entre 42.000 e 50.000, com 491 a 524 aminoácidos. O **domínio transmembrânico** é composto por um feixe com 12 alfa-hélices e o domínio citoplasmático contém um curto segmento N-terminal, uma longa alça citossólica e longo **segmento C-terminal**. São conhecidas pelo menos sete isoformas das moléculas transportadoras de glicose nas diferentes células do organismo, denominadas de GLUT 1 a GLUT 7, as quais diferem entre si pela expressão nos diferentes tecidos e respostas à regulação metabólica e hormonal. O GLUT 1, cuja estrutura está demonstrada na Figura 4.4, foi o primeiro transportador a ser identificado e está presente principalmente em eritrócitos, rim, cérebro, placenta e em pequenas quantidades no tecido adiposo e muscular. O GLUT 2 predomina no hepatócito e nas células β pancreáticas (principalmente no rato). O GLUT 3 é encontrado em múltiplos tecidos, como cérebro, placenta e rim e o GLUT 5 encontra-se no intestino delgado (para o transporte de frutose), rim, testículos e eritrócitos. Os GLUTs 1, 3 e 5 são os principais transportadores envolvidos na captação basal de glicose. O GLUT 4 é o principal transportador regulado pela insulina e está presente nos tecidos sensíveis a este hormônio, como músculo (esquelético e cardíaco) e tecido adiposo. O GLUT 6 parece ser expresso no cérebro e nos leucócitos e o GLUT 7 na membrana do retículo endoplasmático dos hepatócitos. O sistema transportador de glicose do hepatócito é insensível à insulina. Portanto, somente no músculo e no tecido adiposo o transporte é regulado, entre outros fatores, pela insulina.

ciclo, acoplando seus fluxos no mesmo sentido. Exemplo: O transportador Na^+ -glicose (SGLT 1) do epitélio intestinal.

3 – **Antiporte (ou contratransporte)**, também conhecido como **trocador**: O transportador movimenta 2 tipos de substratos em cada ciclo, acopladamente, porém em sentidos opostos. Exemplo: Os trocadores Na^+/H^+ e $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

Uniporte

A entrada de glicose no eritrócito é um típico exemplo de transporte mediado do tipo **passivo-uniporte**, em que a glicose é transportada através da membrana por difusão facilitada e, portanto, a favor de um gradiente eletroquímico. Neste processo a glicose é transportada através da membrana por um transportador específico denominado GLUT 1 (Figura 4.4 e Quadro 4.1), uma glicoproteína com cerca de 55 kDa, que constitui cerca de 2% das proteínas na membrana do eritrócito. O GLUT 1 apresenta 3 grandes domínios:

1 – Um feixe de 12 alfa-hélices, que atravessam a membrana, formando uma estrutura cilíndrica, onde principalmente os segmentos transmembrânicos 7, 8 e 11, assim como outras porções da proteína, contribuem para a definição do canal hidrofílico por onde passa a glicose.

2 – Um domínio citoplasmático grande, carregado eletricamente.

3 – Um domínio externo pequeno.

O transportador de glicose (GLUT 1) apresenta 4 configurações que se alternam (Figura 4.5). Na configuração (1) o transportador está acessível à glicose do lado extracelular, mas fechado para a glicose proveniente do citossol. Na configuração (2), no momento em que a glicose interage com o sítio específico, o transportador fecha-se tanto para o lado extracelular como para o citossólico. Na configu-

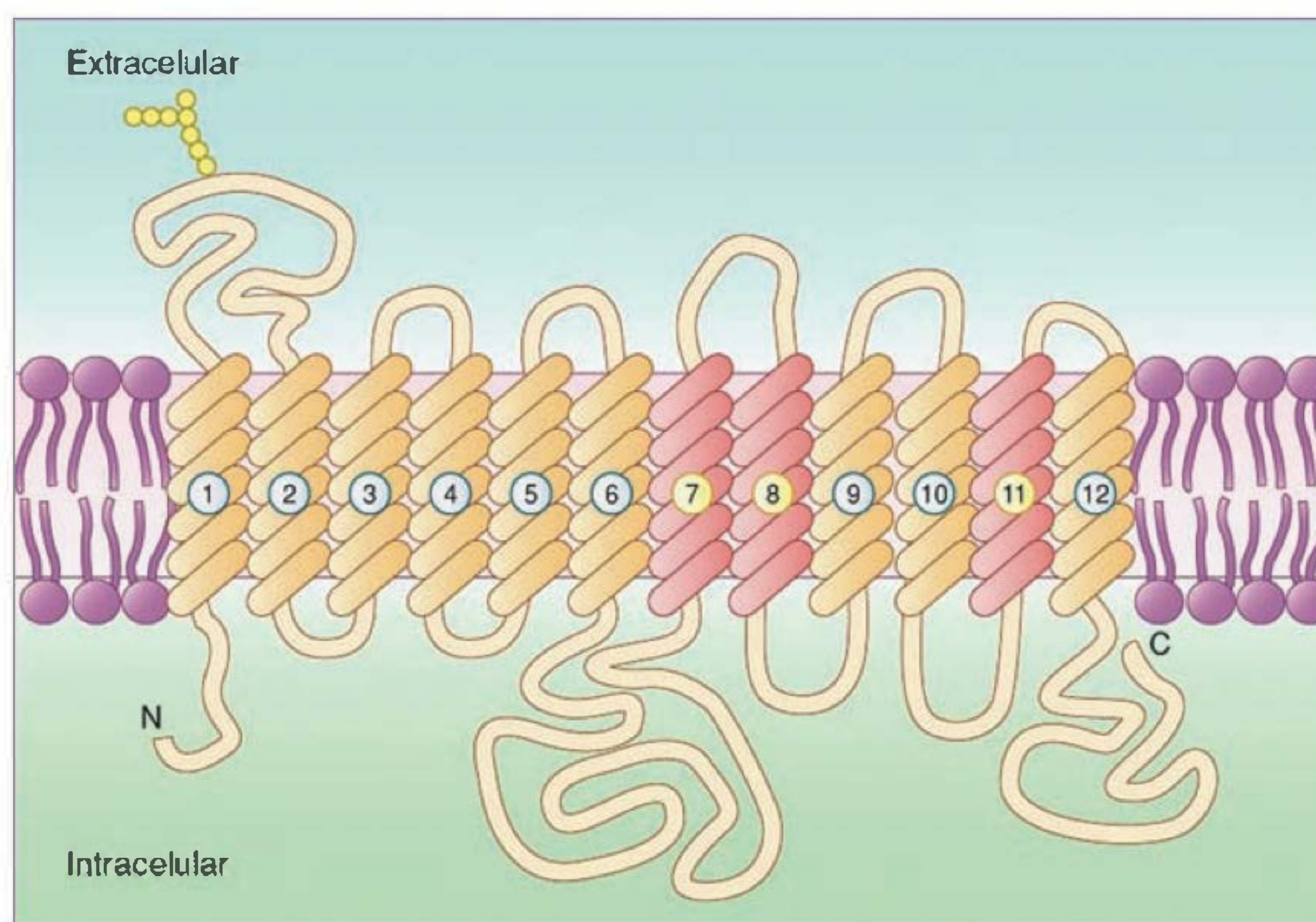


Fig. 4.4 Estrutura proposta para o transportador de glicose GLUT 1 no eritrócito. Os domínios 7, 8 e 11 determinam a constituição do canal. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 60, Fig. 3.7.)

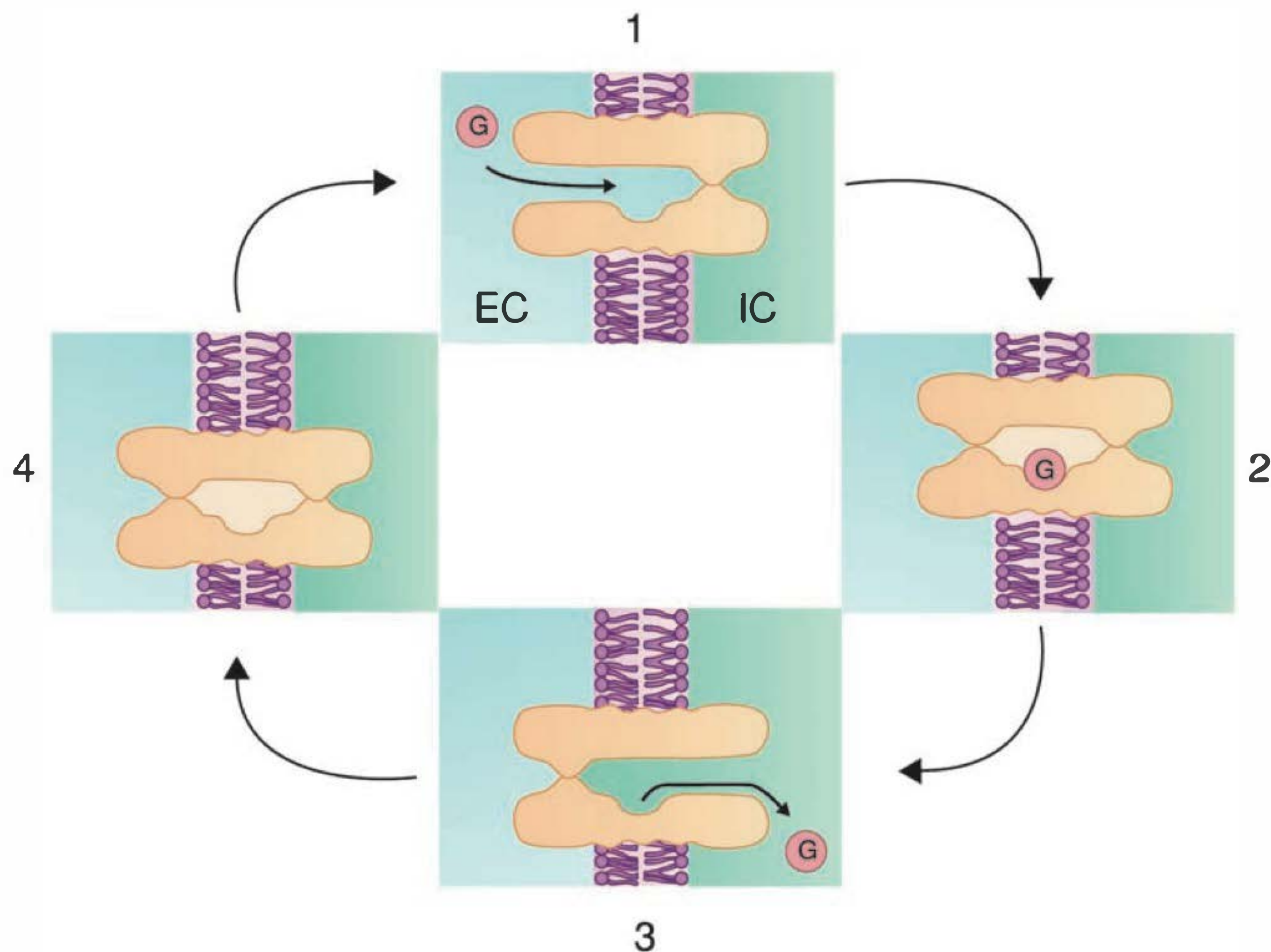


Fig. 4.5 Esquema idealizado do transporte de glicose no eritrócito. EC, extracelular; IC, intracelular. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 57, Fig. 3.3.)

ração (3), o transportador abre-se para o lado citossólico, liberando a glicose para o citossol. Na configuração (4), após liberar a glicose no citossol, o transportador fecha-se também para o lado citossólico, mantendo-se nesta condição até o início de um novo ciclo, em que o transportador torna-se disponível para a ligação de outra molécula de glicose.

TRANSPORTE ATIVO

O transporte ativo consiste no movimento de substâncias contra um gradiente de potencial eletroquímico. É termodinamicamente desfavorável e ocorre somente quando acoplado a um processo exergônico, usualmente a hidrólise do ATP. Assim, de acordo com a fonte de energia, o transporte

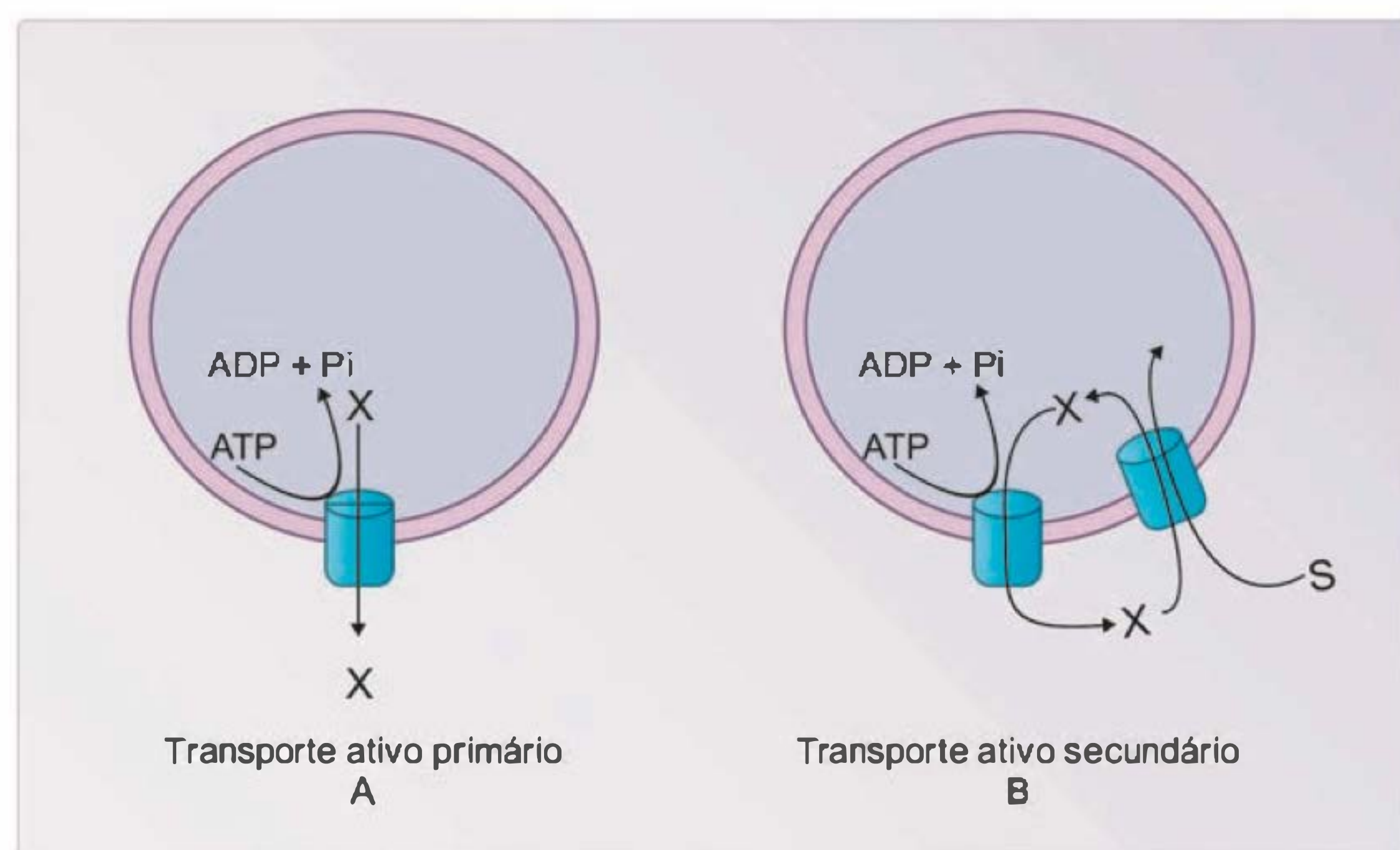


Fig. 4.6 Dois tipos de transporte ativo. No transporte ativo primário (A), o movimento do soluto é contra gradiente eletroquímico e depende diretamente da energia liberada pelo ATP. No transporte ativo secundário (B), o movimento do soluto está acoplado ao fluxo de uma segunda substância.

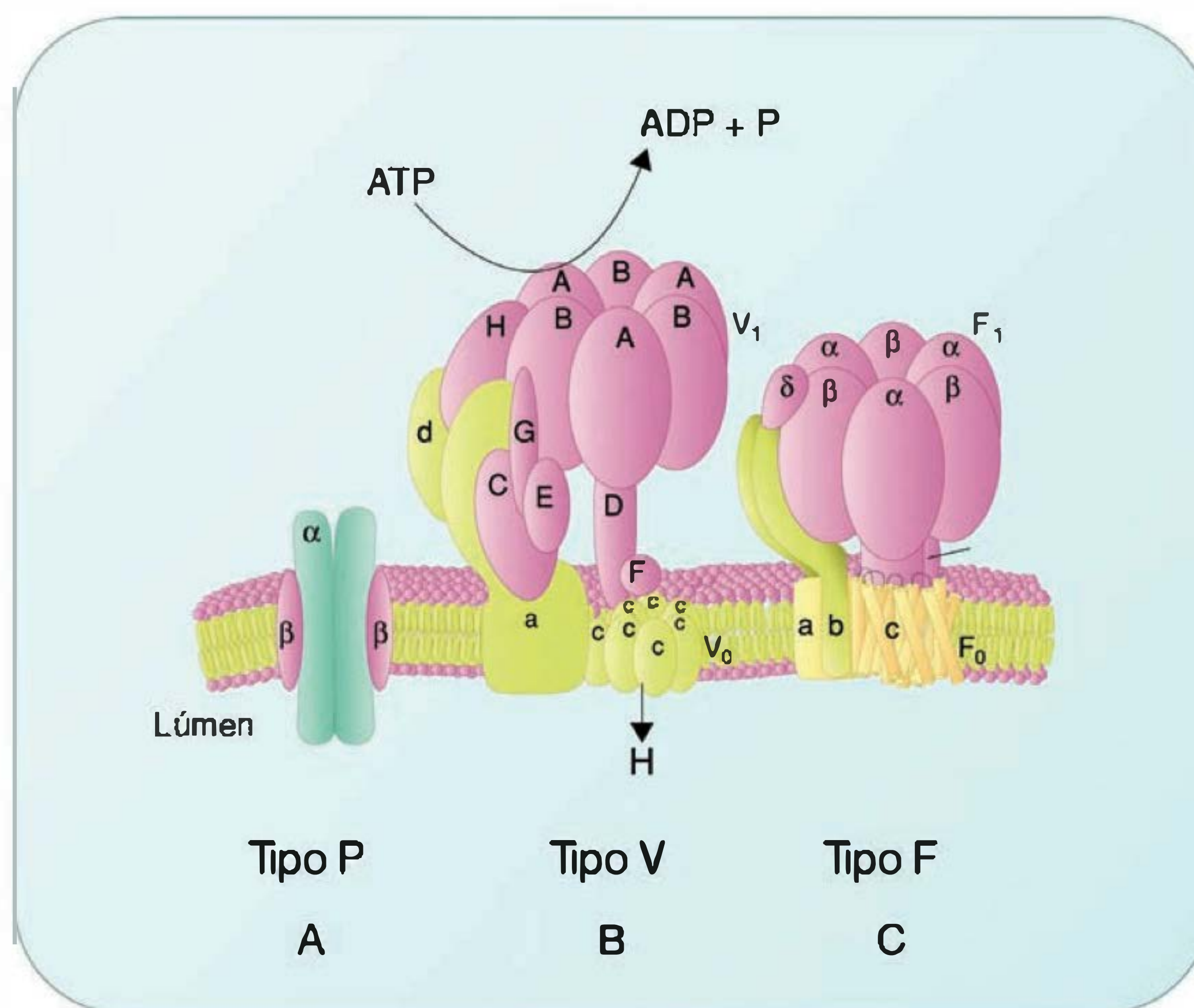


Fig. 4.7 Estrutura dos três tipos de ATPases. (A) ATPase do tipo P, com 2 subunidades alfa (de transporte) e beta (regulatória). (B) ATPase do tipo V, representando os domínios V₁ e V₀ descritos no texto. (C) ATPase do tipo F (expressa na mitocôndria). (Modificado de Nelson DL, Cox MM. In: *Lehninger Principles of Biochemistry*, 2000.)

ativo pode ser subdividido em 3 grupos: (1) **transporte ativo primário**, cuja energia liberada da hidrólise do ATP é diretamente acoplada ao sistema de transporte, como ocorre com as ATPases transportadoras de modo geral (Figura 4.6A); (2) **transporte ativo secundário**, cujo processo envolve o movimento de uma substância contra seu próprio gradiente de concentração, mas acoplado ao fluxo de uma segunda substância que se move a favor de seu gradiente eletroquímico (Figura 4.6B). Por exemplo, o co-transporte Na⁺-glicose (presente nas células epiteliais do intestino ou túbulo proximal renal), que utiliza energia proveniente do gradiente eletroquímico do Na⁺, estabelecido pela Na⁺-K⁺ ATPase da membrana basolateral; (3) **transporte ativo terciário**, conseqüente a um transporte ativo secundário. Por exemplo, o co-transporte Na⁺-monocarboxilato, que promove o influxo de monocarboxilato, e o co-transporte H⁺-monocarboxilato, que utiliza a energia proveniente do gradiente de monocarboxilato para realizar o efluxo de H⁺.

O transporte ativo pode ainda ser classificado em eletrogênico ou eletroneutro, conforme gere ou não separação de cargas elétricas através da membrana. Por exemplo, a Na⁺-K⁺ ATPase, que troca 3 íons Na⁺ por 2 íons K⁺, é eletrogênica, enquanto a H⁺-K⁺ ATPase, que troca 1 íon H⁺ por 1 íon K⁺, é eletroneutra.

Transporte ativo primário

O transporte ativo primário de K⁺, Na⁺, Ca²⁺ e H⁺ resulta da ação de ATPases, conhecidas como **bombas**, as quais utilizam energia livre liberada da hidrólise do ATP. Estudos moleculares mostram que essas ATPases podem ser agru-

padas em 3 classes, conforme mostram a Figura 4.7 e a Tabela 4.3: (1) ATPases de membrana ou bombas (tipo P), incluindo Na⁺-K⁺ ATPase, H⁺-K⁺ ATPase e Ca²⁺ ATPase; (2) ATPases vacuolares (ou do tipo V), incluindo as múltiplas isoformas da H⁺ ATPases; e (3) ATPase mitocondrial (ou do tipo F) que inclui a ATPase F₀F₁ das mitocôndrias.

ATPases DO TIPO P

Na⁺-K⁺ ATPase (ou bomba de sódio). Um dos exemplos de transporte ativo mais extensamente estudados é o da bomba de sódio e potássio (Na⁺-K⁺ ATPase), que transporta íons Na⁺ para fora e íons K⁺ para dentro da célula, numa proporção de 3 íons Na⁺ para 2 íons K⁺. Sendo assim, a bomba tende a depletar a célula de íons Na⁺ e acumular íons K⁺ no citoplasma. No entanto, graças à presença de canais de Na⁺ e de K⁺ inseridos na membrana celular, os íons K⁺ vazam para o meio extracelular (EC) e os íons Na⁺ para o meio intracelular (IC), mantendo-se, no citoplasma, um estado estacionário em que as concentrações de Na⁺ e K⁺ permanecem constantes. Em situações normais, a concentração de K⁺ é maior dentro da célula do que nos fluidos extracelulares e a concentração de Na⁺ é menor dentro da célula. A energia necessária para mover o Na⁺ e o K⁺ contra seus gradientes de concentração vem da hidrólise do ATP. A Na⁺-K⁺ ATPase é uma proteína integral de membrana, altamente conservada, e expressa na membrana plasmática de todas as células. Dependendo do tipo celular, a Na⁺-K⁺ ATPase pode estar distribuída uniformemente pela superfície celular ou agrupada em certos domínios membranaais, como nas membranas basolaterais de células

Tabela 4.3 Classificação das ATPases

ATPases	Organismo ou Tecido	Tipo de Membrana	Função da ATPase
Tipo P			
Na ⁺ -K ⁺	Tecidos animais	Plasmática	Mantém baixa a [Na ⁺] e alta a [K ⁺] no citossol
H ⁺ -K ⁺	Células parietais (secretoras de ácido)	Plasmática	Acidifica o conteúdo estomacal
Ca ²⁺	Tecidos animais	Plasmática Reticular	Mantém baixa a [Ca ²⁺] no citossol Seqüestra Ca ²⁺ nos retículos
Tipo V			
H ⁺	Animais	Lisossomal, endossomal e vesículas secretoras	Acidifica os compartimentos, ativando proteases e outras enzimas hidrolíticas
H ⁺	Fungos	Vacuolar	
Tipo F			
H ⁺	Eucariontes	Mitocondrial	Catalisa a formação de ATP a partir de ADP + P
H ⁺	Procariontes	Plasmática	

polarizadas do rim ou intestino. Baseando-se na seqüência de aminoácidos, a Na⁺-K⁺ ATPase possui de 8 a 10 domínios transmembrânicos e é composta por 2 subunidades apresentadas na Figura 4.8: (1) subunidade alfa (α) com aproximadamente 113 kDa, que possui sítios para interação com o ATP e com os íons Na⁺ e K⁺, além de conter o sítio de

fosforilação, e (2) uma subunidade beta (β) pequena, com aproximadamente 35 kDa, que é essencial para a atividade do complexo protéico. A bomba funcional requer a presença de ambas as subunidades (α e β). Por outro lado, várias isoformas das subunidades alfa e beta da Na⁺-K⁺ ATPase têm sido identificadas, mas considerando sua importância

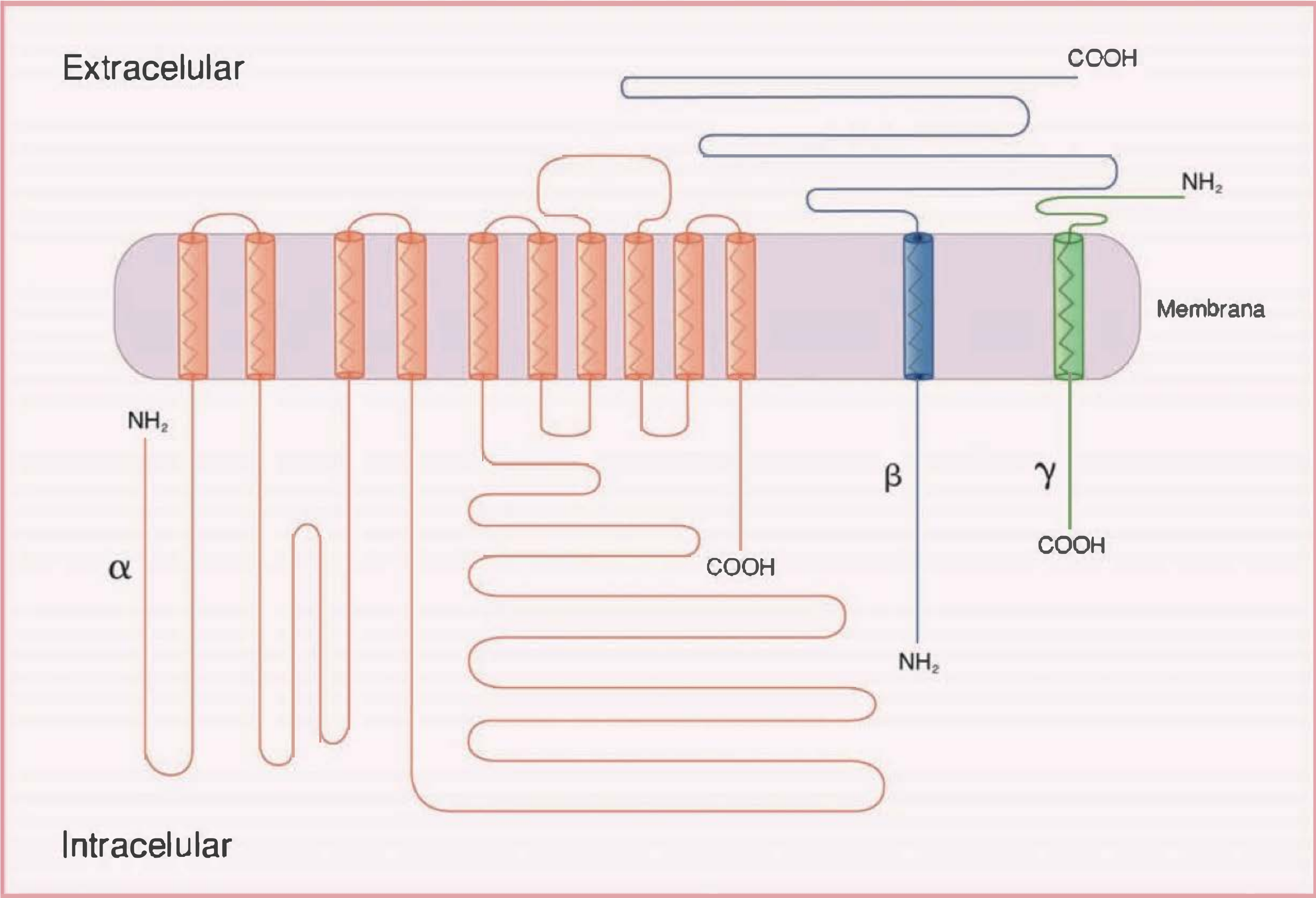


Fig. 4.8 Modelo estrutural da Na⁺-K⁺ ATPase, representando as cadeias α e β. Os símbolos NH₂ (amino-terminal) e COOH (carboxi-terminal).

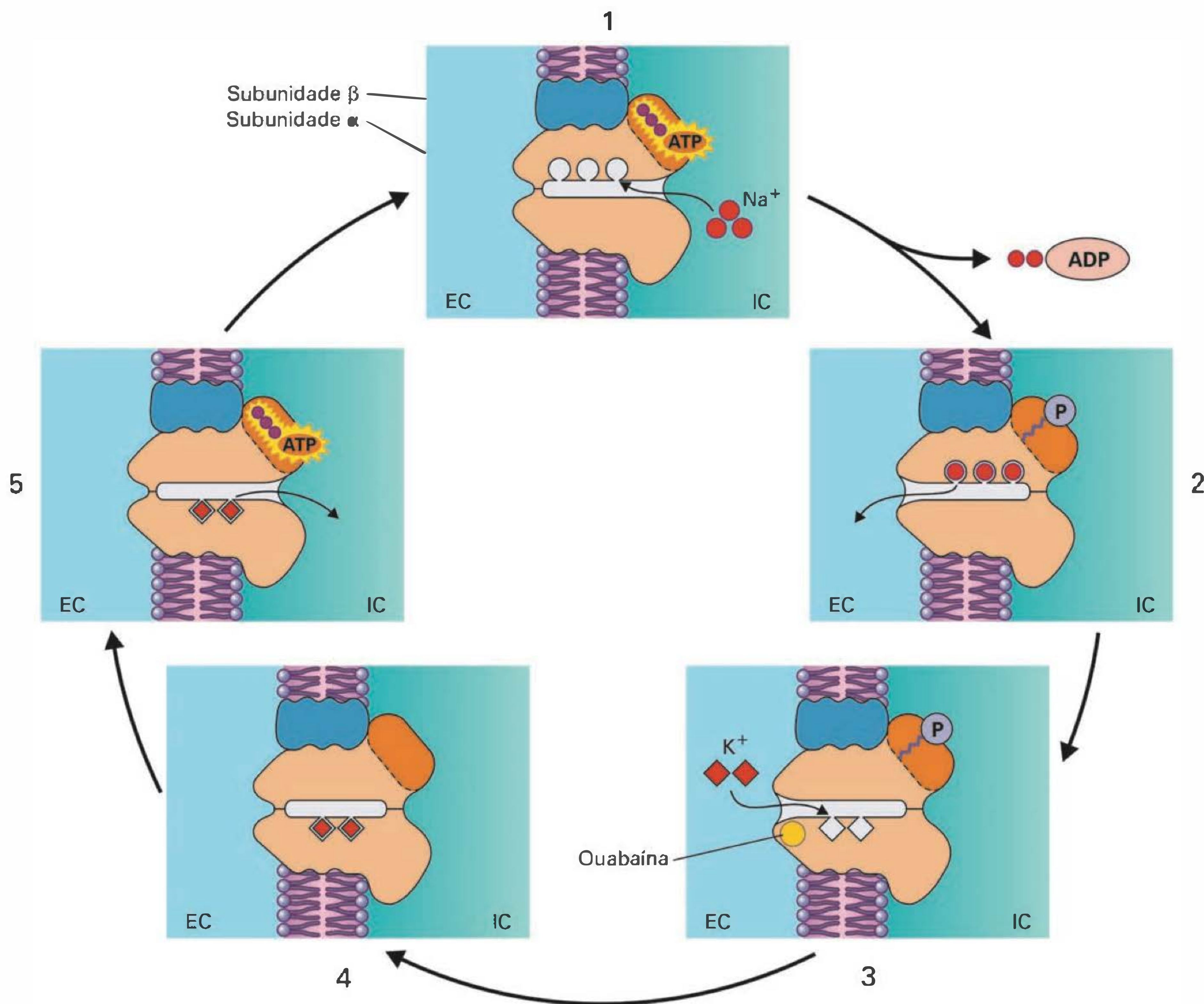


Fig. 4.9 Modelo proposto para a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase. Ciclo enzimático da bomba, identificando as subunidades α e β , bem como os estágios em que os 3 íons Na^+ movem-se para fora da célula e 2 íons K^+ movem-se para dentro da mesma. EC, extracelular; IC, intracelular; ADP, adenosina monofosfato; ATP, adenosina trifosfato. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 62, Fig. 3.8.)

fisiológica, pouco se conhece a respeito da caracterização cinética e distribuição tecidual dessas isoformas.

Ciclo enzimático da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase. Uma única proteína parece servir, ao mesmo tempo, como enzima que hidrolisa o ATP (uma ATPase) e como proteína transportadora. Os substratos e os produtos da hidrólise (ATP, ADP e P_i) permanecem dentro da célula e o fosfato liga-se covalentemente à proteína transportadora, como parte do processo. A bomba de sódio-potássio opera em várias etapas, conforme o modelo proposto na Figura 4.9: (1) A subunidade α da proteína hidrolisa o ATP (somente em presença de Na^+ e Mg^{2+}) e transfere o grupamento fosfato para uma cadeia lateral de um aspartato na subunidade β . Simultaneamente ocorre a ligação de 3 íons Na^+ no interior da proteína. (2) A primeira fosforilação causa mudança con-

formacional na proteína que abre o canal ou poro através do qual os 3 íons Na^+ são liberados no fluido extracelular. (3) Fora da célula, 2 íons K^+ ligam-se à bomba que ainda está fosforilada. (4) Uma segunda alteração conformacional ocorre quando a ligação entre a enzima e o grupamento fosfato é hidrolisada. (5) Esta segunda alteração conformacional regenera a forma original da enzima e permite que os 2 íons K^+ entrem na célula. O processo de bombeamento transporta 3 íons Na^+ para fora da célula e, no mesmo ciclo, transporta 2 íons K^+ para o interior da mesma. A bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ é eletrogênica, ou seja, gera corrente elétrica e DP através da membrana plasmática. Para que a fosforilação e a desfosforilação da ATPase resultem em transporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ através da membrana, é necessário que a bomba apresente certas características:

- Tenha um sítio de ligação para moléculas pequenas.
- Seja capaz de assumir 2 conformações, de acordo com o íon a ser transportado.
- Tenha diferentes afinidades para o substrato, dependendo da conformação assumida.

Controle hormonal. Em muitos tecidos, vários hormônios que estimulam quinases ou fosforilases intracelulares também modulam a atividade da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase. Por exemplo, a aldosterona (hormônio esteróide), que participa da homeostase do Na^+ , principalmente por estimular a inserção de bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase na membrana basolateral. Um outro exemplo é a **insulina**, um importante regulador da homeostase de K^+ que tem múltiplos efeitos sobre a atividade da bomba. A elevada secreção de insulina ativa as subunidades alfa 1 e alfa 2 da bomba, aumentando sua afinidade por Na^+ . Além disso, em músculo esquelético, a insulina pode recrutar bombas estocadas no citoplasma ou ativar bombas latentes já existentes na membrana. O efeito da insulina, neste caso, é intensificar a captação de K^+ pelas células, promovendo uma queda da $[\text{K}^+]_{\text{ec}}$.

Uma aplicação clínica interessante é a chamada solução polarizante, uma mistura de insulina e glicose. Quando um paciente apresenta níveis séricos de K^+ perigosamente elevados, a solução polarizante pode reverter rapidamente o quadro clínico, aumentando a captação celular de K^+ .

Inibidores da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase. Os glicosídeos cardíacos, como ouabaína e digoxina, inibem a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase por se ligarem à subunidade α , próximo ao sítio de interação da ATPase com o K^+ no lado extracelular, o que interrompe o ciclo de fosforilação-desfosforilação, inviabilizando, portanto, o ciclo enzimático inteiro e suas funções de transporte. Nessa condição ocorre um aumento da concentração intracelular dos íons Na^+ e uma diminuição da concentração intracelular dos íons K^+ .

Uma aplicação importante dos glicosídeos cardíacos é na insuficiência cardíaca. Os glicosídeos cardíacos inibem

a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase aumentando a $[\text{Na}^+]_{\text{ic}}$ e reduzindo a taxa de transporte do trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$. O efeito é um aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ic}}$ que tem como consequência um aumento da contratilidade do miocárdio.

$\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase. A $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase, assim como a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, é uma proteína que pertence à família de ATPases de membrana e sua atividade depende da hidrólise de ATP. Geralmente, bombas de prótons encontram-se inseridas em vesículas intracelulares. Porém, em resposta a um sinal de transdução, essas vesículas fundem-se com a membrana plasmática da célula para liberar seu conteúdo no meio extracelular. Duas isoformas da $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase são conhecidas: a isoforma **gástrica** da $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase, que atua preferencialmente na membrana luminal de células parietais do estômago e de células intercalares do tipo α do ducto coletor renal; e a isoforma **não-gástrica** (ou colônica), comum em células colônicas e células epiteliais renais. A $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase é constituída por uma subunidade alfa (α) que é catalítica e tem aproximadamente 112 kDa e uma subunidade regulatória beta (β) com cerca de 35 kDa. No estômago, a $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase gástrica, quando inserida na membrana luminal das células parietais, permite, simultaneamente, a secreção de H^+ na luz, onde acidifica o conteúdo gástrico e a absorção de K^+ da luz para o interior da célula. O K^+ então se difunde das células em direção ao sangue, através dos canais de K^+ da membrana basolateral. Nas células epiteliais do ducto coletor renal, a secreção de H^+ e a reabsorção luminal de K^+ são mediadas por dois subgrupos de $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPases, a gástrica e a não-gástrica. Por outro lado, vários estudos estão propondo que a $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase gástrica é constitutivamente expressa na membrana apical das células epiteliais renais e modula a secreção de prótons em troca por K^+ (Figura 4.10). Já a $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase não-gástrica parece estar envolvida com a manutenção da homeostase do íon K^+ em resposta a uma depleção sistêmica de Na^+ ou K^+ . Entretanto, a função exata da $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase não-gástrica ainda não é muito clara.

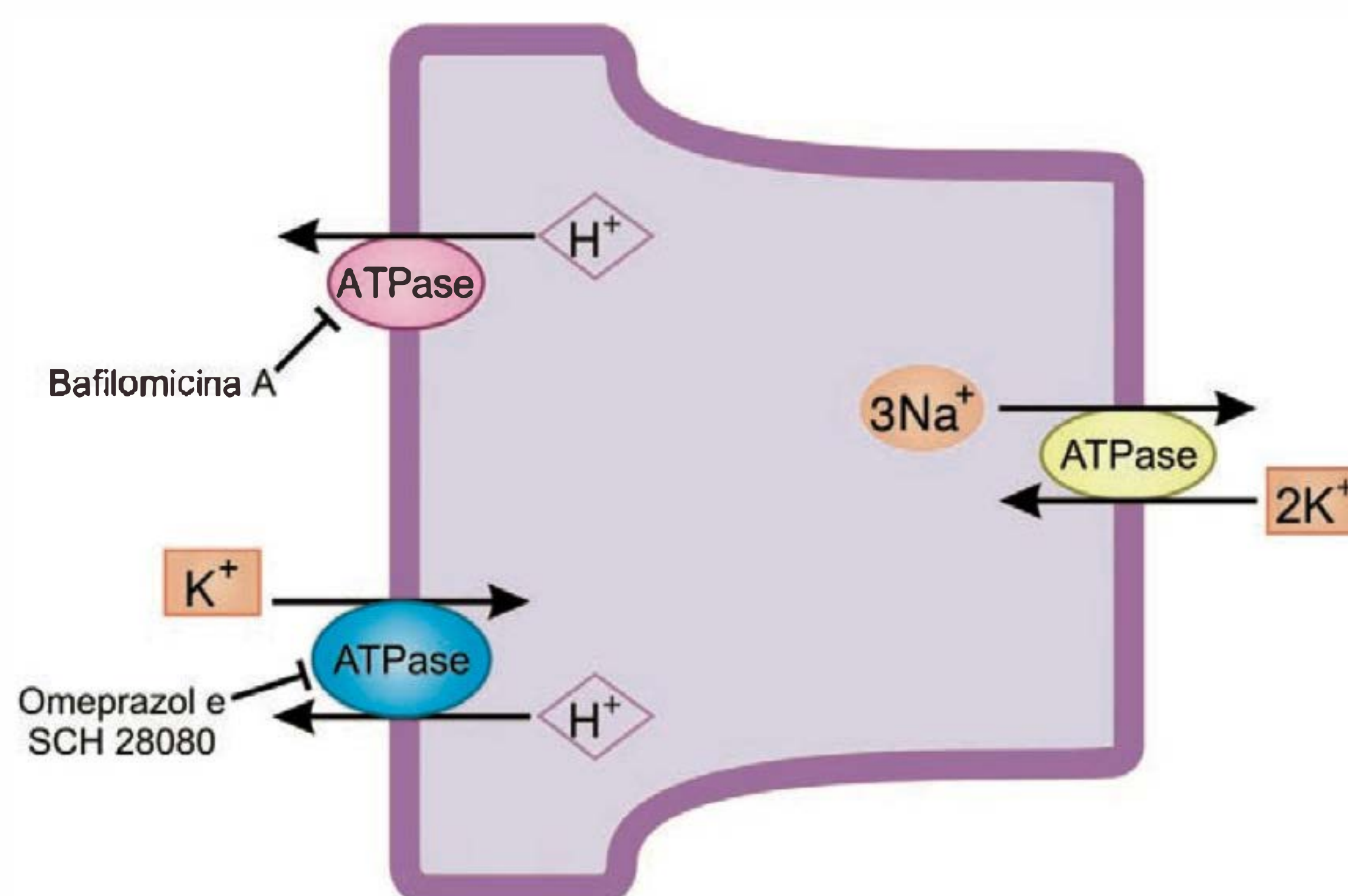


Fig. 4.10 Esquema dos mecanismos de secreção de H^+ nas células intercalares do tipo α do túbulo coletor cortical, representados pela $\text{H}^+\text{-K}^+$ ATPase e H^+ ATPase.

Inibidores da H^+-K^+ ATPase. A H^+-K^+ ATPase gástrica, expressa nas membranas das células parietais e das células intercalares do tipo α do ducto coletor renal, é inibida por vários compostos, incluindo omeprazol e cimetidina (antagonista do receptor histamínico H_2). Esses compostos podem ser utilizados terapêuticamente para reduzir a secreção de H^+ no tratamento de alguns tipos de úlceras. Além disso, a H^+-K^+ ATPase gástrica é também sensível ao composto SCH 28080, um potente e reversível inibidor, o qual se liga ao sítio de alta afinidade para o íon K^+ na bomba. A H^+-K^+ ATPase não gástrica, expressa em células colônicas e células epiteliais renais, assim como a Na^+-K^+ ATPase, são sensíveis à ouabaína.

Ca^{2+} ATPase (ou bomba de cálcio). As células eucarióticas mantêm baixas concentrações de Ca^{2+} livre no citossol ($\leq 10^{-7}$ M), a despeito de altos níveis de Ca^{2+} no meio EC ($\sim 10^{-3}$ M). Como o *pool* de Ca^{2+} livre no citossol é baixo, um pequeno influxo de Ca^{2+} aumenta significativamente a concentração de Ca^{2+} livre no citossol. A manutenção de um baixo nível de Ca^{2+} citoplasmático é de grande importância para a célula e é, em parte, mantido pela Ca^{2+} ATPase, que se encontra generalizada nos vários tipos celulares. A Ca^{2+} ATPase da membrana plasmática (PMCA – *plasma-membrane Ca^{2+} ATPase*) transporta Ca^{2+} ativamente para fora da célula. Além da PMCA, outras Ca^{2+} ATPases também são expressas nas membranas dos retículos sarcoplasmático (RS) e endoplasmático (RE). Estas ATPases são chamadas de SERCAs (*sarcoplasmic and endoplasmic reticulum ATPases*) e têm a função de seqüestrar Ca^{2+} citossólico para os estoques intracelulares. Este Ca^{2+} , entretanto, pode retornar ao citossol durante um sinal de transdução em resposta a uma despolarização da membrana ou agentes humorais. Por exemplo, os mecanismos de contração e relaxamento muscular são controlados pelos níveis de cálcio citossólico. Em resposta a um sinal transmitido para o sistema tubular T do músculo, o cálcio é rapidamente liberado do retículo sarcoplasmático, resultando em aumento da concentração de cálcio no citoplasma. Nessa condição, o cálcio liga-se à troponina nos filamentos finos, causando alterações conformacionais no complexo de troponina, um evento que inicia a contração muscular. O relaxamento ocorre quando o cálcio é seqüestrado pelo retículo sarcoplasmático via Ca^{2+} ATPase localizada em sua membrana. Quando a concentração citossólica de cálcio diminui para menos que 10^{-7} M, não há cálcio suficiente para ligar à troponina e, portanto, o músculo permanece relaxado. Tanto a Ca^{2+} ATPase da membrana plasmática quanto a do retículo sarcoplasmático são inibidas por vanadato.

ATPases DO TIPO V

H^+ ATPase (ou bomba de prótons). As H^+ ATPases do tipo vacuolar (ou tipo V) são proteínas expressas nas membranas intracelulares de todas as células eucarióticas, ou na membrana plasmática de algumas células em condições especiais. Sabe-se que, embora o pH intracelular seja regulado principalmente pelos trocadores Na^+/H^+ e Cl^-/HCO_3^- , o pH de muitos compartimentos intracelulares, tais como lisossomos, complexo de Golgi, vesículas secretoras e endossomos, é regulado por H^+ ATPases do tipo vacuolar, as quais acidificam esses compartimentos, criando condição favorável à função de várias enzimas. Por outro lado, as H^+

ATPases do tipo vacuolar, quando expressas na membrana plasmática, medeiam a extrusão de prótons da célula, participando, portanto, do controle do pH intracelular. Nas células eucariontes, a H^+ ATPase do tipo vacuolar é eletrogênica e consiste em 2 domínios: um periférico e catalítico (V_1) com 640 kDa e outro transmembrânico (V_0) com 240 kDa. Juntos, esses domínios formam uma estrutura com aproximadamente 900 kDa (Figura 4.7B). O principal componente estrutural do domínio V_0 é constituído por 6 subunidades proteolíticas (cada uma com cerca de 17 kDa) que formam o canal transmembrânico transportador de H^+ . Porém, em alguns casos, associados ao domínio V_0 , aparecem 2 outros polipeptídeos transmembrânicos (com cerca de 38 e 116 kDa). O domínio V_1 é constituído por três subunidades A (cada uma com 70 kDa) e três subunidades B (cada uma com 56 kDa), arrançadas como um hexágono. A subunidade A contém o sítio de hidrólise do ATP e a subunidade B parece ser regulatória. No rim, a H^+ ATPase do tipo vacuolar é um importante mecanismo de extrusão celular de H^+ . Sua distribuição ocorre preferencialmente na membrana apical de células do túbulo proximal e de células intercalares do ducto coletor (Figura 4.10).

REGULAÇÃO DA H^+ ATPase DO TIPO VACUOLAR

A H^+ ATPase do tipo vacuolar é modulada tanto por pH como por vários hormônios. Em camundongos, numa condição de acidose metabólica, foi demonstrado um aumento da expressão da H^+ ATPase na membrana luminal das células intercalares do tipo α no néfron distal, por mecanismo de translocação e inserção da bomba na membrana. Porém, os mecanismos moleculares que indicam a inserção ou atividade da H^+ ATPase na acidose metabólica ainda não foram elucidados. Por outro lado, sabe-se que a angiotensina II e a aldosterona modulam a atividade da H^+ ATPase vacuolar.

Inibição. A H^+ ATPase do tipo vacuolar é resistente ao vanadato ou ouabaína, porém, é bloqueada por bafilomicina A1 ou concanamicina A, por interação dessas drogas com as subunidades proteolíticas que formam o canal para H^+ .

Transporte ativo secundário

É um processo em que o transporte de um soluto A contra seu gradiente eletroquímico é acoplado ao transporte de um soluto B a favor de gradiente eletroquímico. Por exemplo, o íon Na^+ , que é transportado a favor do seu gradiente de potencial eletroquímico, fornece energia para o movimento acoplado de outro soluto, que passa a ser transportado contra seu potencial eletroquímico. Nessa condição, a energia metabólica proveniente da hidrólise do ATP não é utilizada diretamente, mas é fornecida de forma indireta pelo gradiente de concentração do Na^+ através da membrana celular. A Na^+-K^+ ATPase, utilizando o ATP, gera e mantém esse gradiente de Na^+ . Sendo assim, ao inibir a Na^+-K^+ ATPase com ouabaína, por exemplo, diminui a extrusão celular de Na^+ , causando um aumento da concentração intracelular de Na^+ . Nesta condição, diminui o gradiente transmembranar de Na^+ e, portanto, indiretamente, todos os processos de transporte ativo secundário são também diminuídos. Há 2 tipos de transporte ativo secundário: **co-transporte** ou **simporte**, quando o soluto move-se na mesma direção que o Na^+ , e **contratransporte** ou **antiporte**, quando o soluto move-se na direção oposta ao Na^+ .

Co-transporte (simporte)

Os co-transportadores são proteínas que movem vários solutos na mesma direção através da membrana celular. Durante esse processo, o Na^+ move-se para dentro da célula através do carregador, de acordo com o seu gradiente eletroquímico; os solutos co-transportados com o Na^+ também movem-se para dentro da célula, mesmo contra um gradiente eletroquímico. O co-transporte está envolvido em vários processos críticos, principalmente no epitélio absorptivo do túbulo proximal renal e do intestino delgado. Os co-transportadores mais estudados são: Na^+ -glicose, Na^+ -aminoácidos, Na^+ - K^+ - 2Cl^- , Na^+ - Cl^- , Na^+ -fosfato, Na^+ -bicarbonato, e os co-transportadores acoplados ao H^+ (H^+ -oligopeptídeos e H^+ -monocarboxilato). Um exemplo importante de co-transporte é o transporte de sódio-glicose nas membranas luminas tanto de células epiteliais do túbulo proximal renal como de células epiteliais do intestino delgado. Um outro exemplo de co-transporte é o co-transportador Na^+ - K^+ - 2Cl^- , presente na membrana luminal das células epiteliais do ramo ascendente espesso (RAE) da alça de Henle ou na membrana basolateral de células da cripta.

CO-TRANSPORTE Na^+ -GLICOSE

Os co-transportadores Na^+ -glicose são proteínas integrais de membrana denominadas SGLTs (*sodium glucose transporters*) e são compostos por subunidade única, com cerca de 14 segmentos transmembrânicos: São subdivididos em 3 isoformas: **SGLT 1**, com alta afinidade e baixa capacidade de transporte – ele transporta 2 íons Na^+ para cada glicose (estequiometria de 2:1); **SGLT 2**, com alta capacidade de transporte e baixa afinidade – ele transporta 1 íon Na^+ para cada glicose (estequiometria de 1:1); e **SGLT 3**, que assim como o SGLT 2, transporta Na^+ e glicose com estequiometria de 1:1. Cada co-transportador possui 2 sítios específicos, um para a interação com o íon Na^+ e outro para a glicose.

Nas células epiteliais do túbulo proximal renal (segmento S3) e nas células epiteliais de revestimento da mucosa do intestino, a captação de glicose e galactose ocorre na membrana apical por transporte ativo secundário, utilizando o co-transportador Na^+ -glicose (SGLT 1 – *sodium glucose transporter 1*), contra um gradiente eletroquímico. A energia para essa etapa não provém diretamente do ATP, mas sim do gradiente do Na^+ através da membrana apical; esse gradiente é gerado e mantido pela Na^+ - K^+ ATPase na membrana basolateral. A glicose

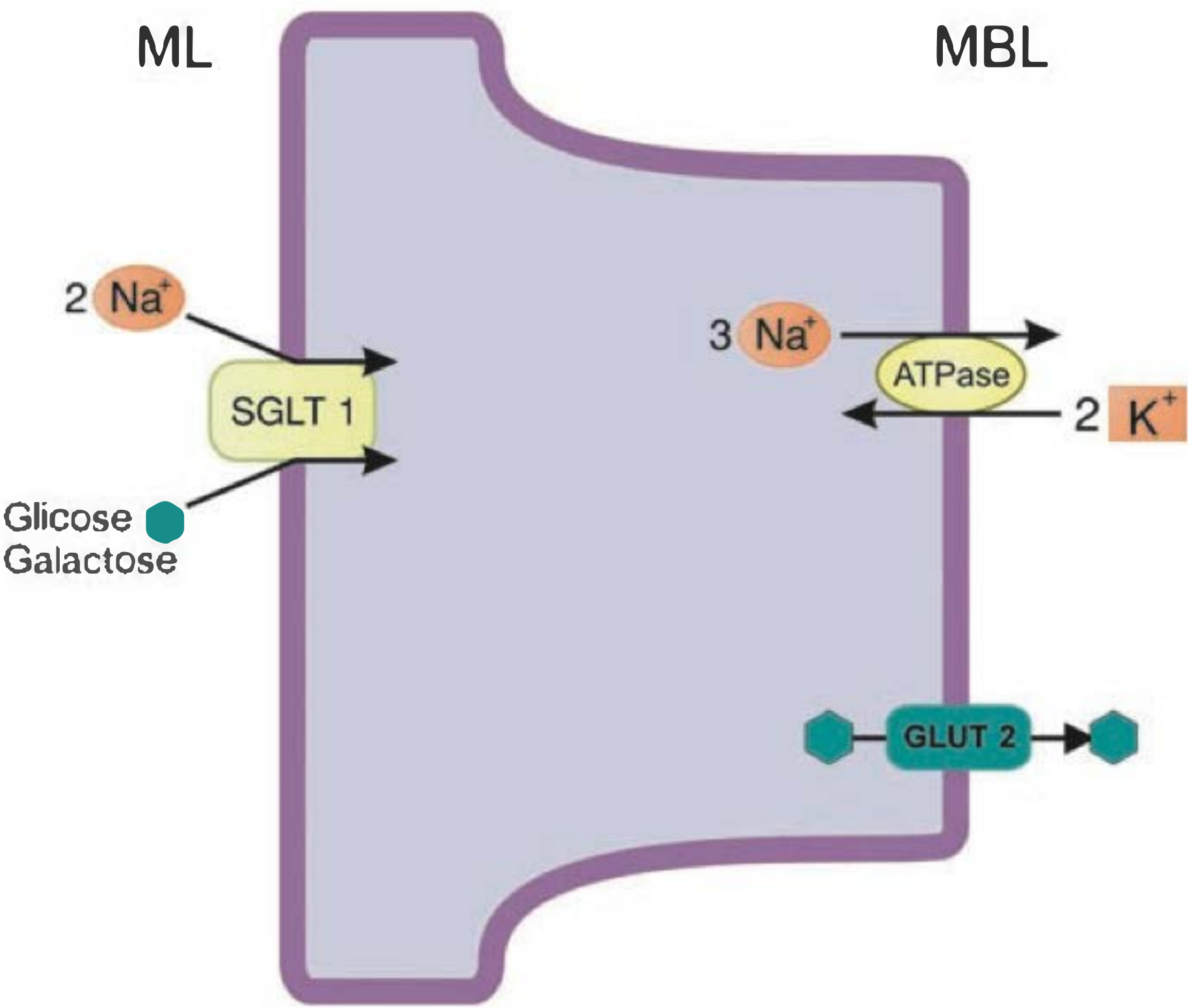


Fig. 4.11 Co-transporte Na^+ -glicose ou galactose em células epiteliais do intestino delgado. SGLT 1 (*sodium glucose transporter 1*); GLUT 2 (*glucose transporter 2*).

e a galactose deixam a célula em direção ao plasma, pela membrana basolateral, por difusão facilitada via GLUT 1 (no rim) ou GLUT 2 (no intestino) (Figura 4.11).

CO-TRANSPORTE Na^+ -AMINOÁCIDOS

Os aminoácidos livres são absorvidos no intestino, através da borda em escova do enterócito, e, no rim, são reabsorvidos principalmente no túbulo proximal inicial, onde entram na célula por co-transporte com sódio na membrana apical e deixam a célula por difusão através da membrana basolateral (MBL) (Figura 4.12). Devido à complexidade do assunto, ao grande número de aminoácidos e às diferenças de técnicas de estudo utilizadas para elucidar os mecanismos de transporte de aminoácidos, o resumo que apresentaremos para os vários sistemas de transporte baseia-se, principalmente, nos mecanismos descritos para o transporte de aminoácidos através da borda em escova do enterócito, uma vez que os mecanismos de transporte através da MBL assemelham-se aos descritos para células simétricas (não epiteliais ou não polarizadas). Na Tabela 4.4 podem ser observados

Tabela 4.4 Classificação dos transportadores de aminoácidos		
Nome do Sistema	Substratos	Dependência de Na^+
A	Alanina, aminoisobutírico	Sim
ASC	Alanina, serina, cisteína e treonina	Sim
Gly	Glicina e sarcosina	Sim
L	Leucina e fenilalanina	Não
N	Glutamina, histidina e asparagina	Sim
y^+	Arginina, lisina e ornitina	Não
x^-	Glutamato e aspartato	Sim

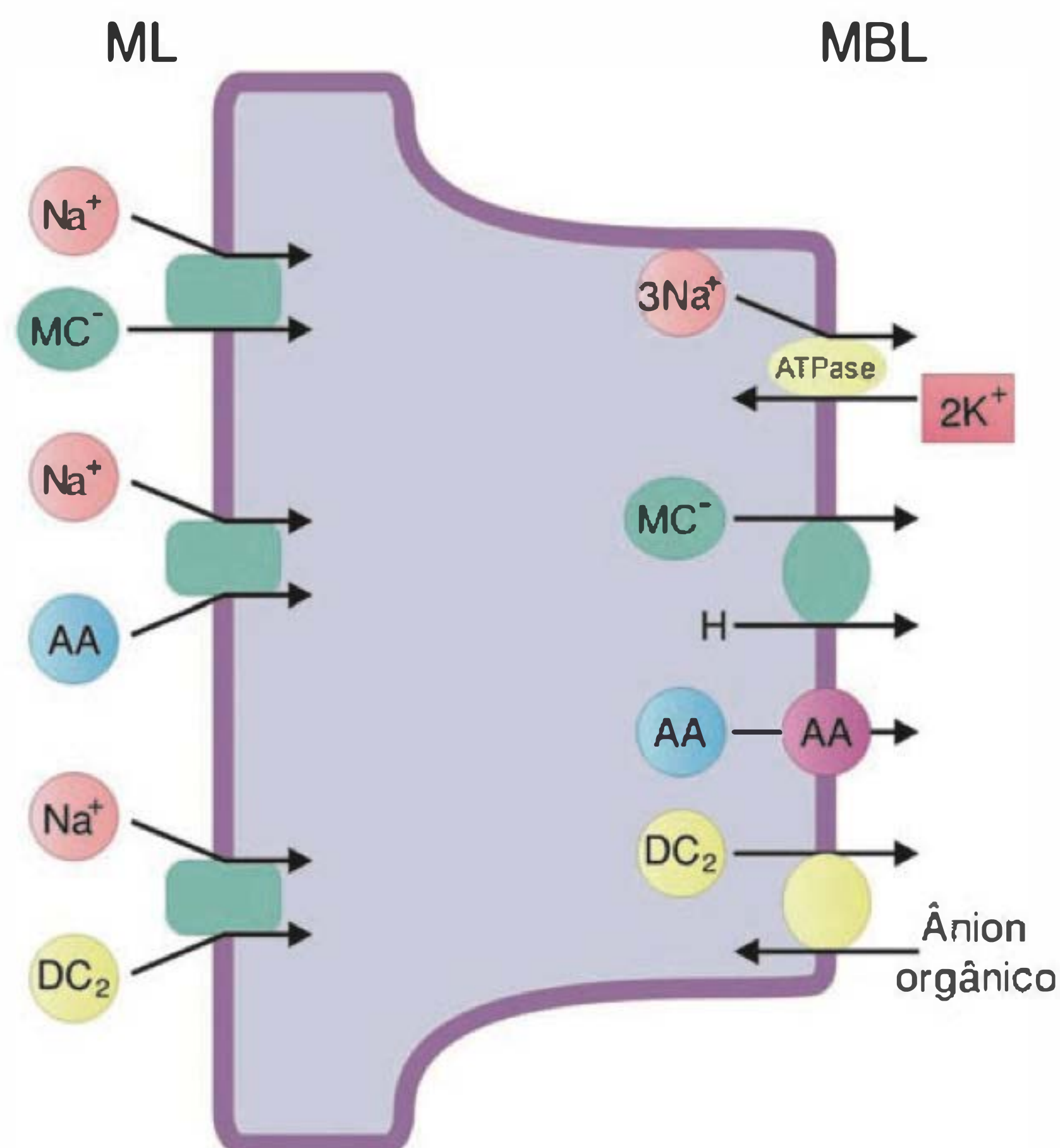


Fig. 4.12 Esquema representativo do co-transporte de Na^+ e Na^+ -carboxilatos no túbulo proximal renal.

os principais sistemas transportadores de aminoácidos da MBL.

Outros co-transportadores Na^+ -solutos orgânicos, como aqueles que medeiam não apenas o transporte de glicose e aminoácidos, mas também, monocarboxilatos, dicarboxilatos e tricarboxilatos, encontram-se representados na Figura 4.12.

CO-TRANSPORTADORES Na^+-Cl^-

Os co-transportadores $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ medeiam o ganho dos íons Na^+ , Cl^- e K^+ através da membrana celular. Este grupo é representado por um co-transportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (NKCC1) presente em muitas células não epiteliais e na membrana basolateral de algumas células epiteliais. O co-transportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ (NKCC2) está presente na membrana apical de células do RAE da alça de Henle (Figura 4.13A). Todos os transportadores deste grupo são inibidos por furosemida e bumetamida, conhecidos diuréticos de alça. Estas drogas aumentam a diurese e a natriurese por inibirem o transportador no RAE da alça de Henle. Estudos mais recentes relatam a presença do co-transportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ na membrana basolateral de células intestinais, bem como sua participação nos mecanismos de secreção dos íons K^+ no cólon, e Cl^- nas células das criptas. Nestas, a secreção de Cl^- é mediada por cálcio e AMPc (Figura 4.13B).

CO-TRANSPORTE Na^+ -ÂNIONS

Outros co-transportadores Na^+ -ânions são representados principalmente pelos co-transportadores $\text{Na}-\text{Cl}$, $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ e Na^+ -fosfato (Figura 4.14). O co-transportador $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ está envolvido com o equilíbrio ácido-base e é representado por múltiplas isoformas, com diferentes

estequiometrias de $\text{Na}^+:\text{HCO}_3^-$. A forma de $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ com estequiometria de 1:3 medeia o efluxo eletrogênico de HCO_3^- . Por outro lado, as formas de $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ com estequiometrias de 1:2 (eletrogênica) ou 1:1 (eletroneutra) medeiam o influxo de HCO_3^- .

Contratransporte (antiporte ou trocadores)

É uma forma de transporte ativo secundário na qual os trocadores, que são proteínas integrais de membrana, acoplam o transporte de um soluto A ao transporte de um soluto B, em direções opostas. Os mecanismos de contratransporte mais estudados são os trocadores: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$, Na^+/H^+ e $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, conforme ilustrado na Figura 4.15.

O trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ é ubíquo e, em conjunto com a Ca^{2+} -ATPase, contribui para manter a concentração cito-

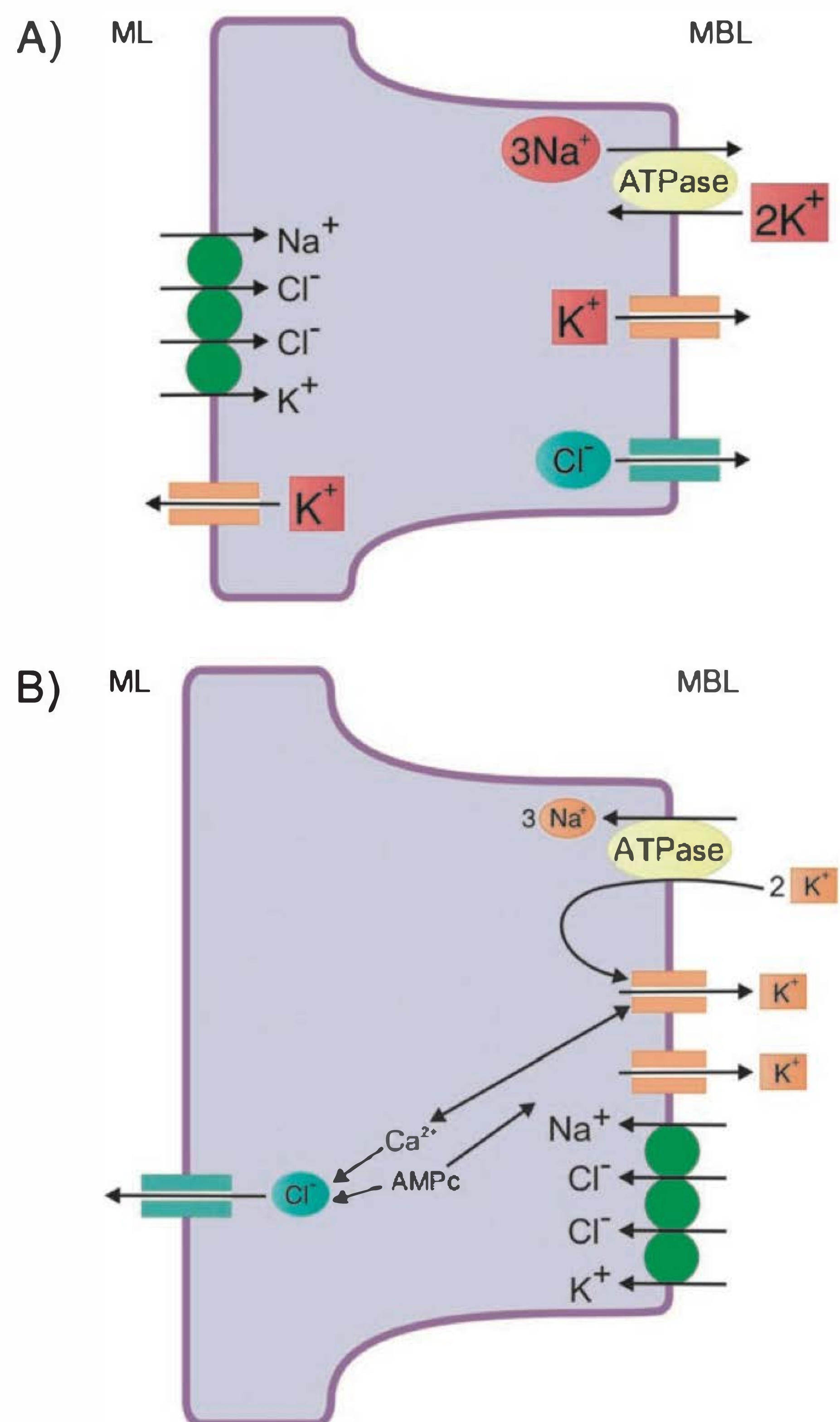


Fig. 4.13 Co-transporte $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$. (A) Alça de Henle. (B) Célula da cripta. MBL = membrana basolateral. Descrição no texto.

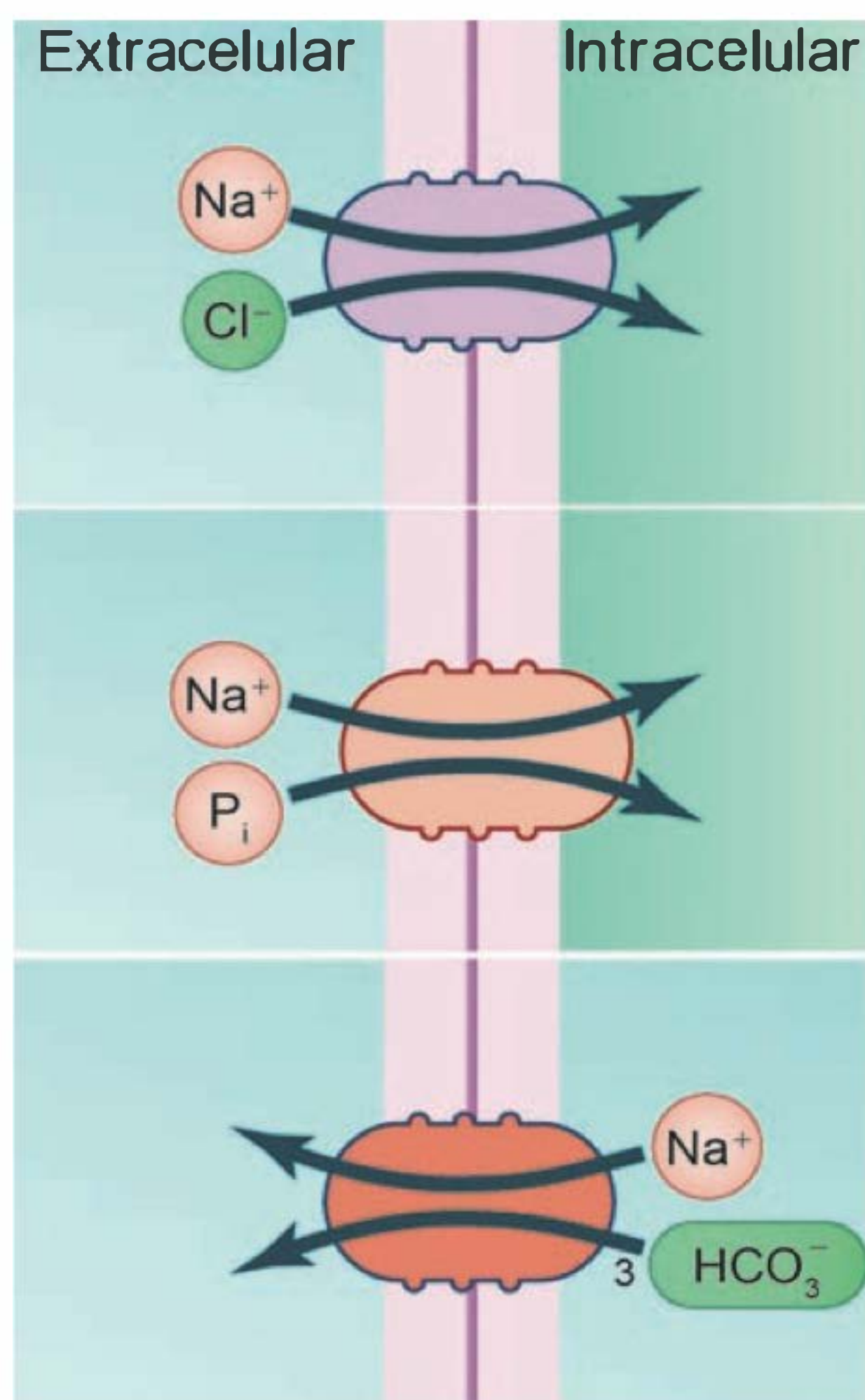


Fig. 4.14 Esquema representativo de mecanismos de transporte de Na^+ acoplado a ânions. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 66, Fig. 3.10 F, C e D.)

sólida de Ca^{2+} em valores baixos ($\approx 10^{-7} \text{ M}$). A troca $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ pode variar entre diferentes tipos celulares ou até mesmo entre diferentes condições em um mesmo tipo de célula. Entretanto, nesse processo, 3 íons Na^+ entram na célula para cada íon Ca^{2+} que deixa a mesma. Sendo assim, o trocador é eletrogênico com estequiometria ($3\text{Na}^+ : 1\text{Ca}^{2+}$).

O trocador $\text{Na}^+ / \text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$ é o segundo mecanismo de contratransporte acoplado ao Na^+ e envolvido com o equilíbrio ácido-base. Este permite acoplar o movimento de 2 HCO_3^- e 1 Na^+ numa direção e 1 Cl^- na direção oposta. Além disso, assim como o trocador Na^+ / H^+ , ele permite alcalinização celular, por influxo de HCO_3^- e não por efluxo ou extrusão de H^+ .

O trocador Na^+ / H^+ é uma proteína de membrana com várias funções básicas, tais como: manutenção do pH_i , regulação do volume celular e divisão celular. O trocador é de fundamental importância na restauração do pH_i em resposta à carga ácida, sendo a extrusão celular de H^+ assegurada, principalmente, pela alta sensibilidade desse trocador ao H^+ citossólico e ao gradiente de Na^+ gerado pela $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase. Em pH intracelular (pH_i) fisiológico não se verifica atividade do trocador Na^+ / H^+ , provavelmente porque esta proteína deve funcionar em um ritmo basal, com atividade de transporte reduzida e apenas adequada à manutenção do pH_i . No entanto, quando ocorre produção metabólica exacerbada de ácidos ou um aumento da concentração intracelular de H^+ , o trocador é rapidamente ativado e alcança sua taxa máxima de transporte quando o nível de acidificação celular é por volta de uma unidade

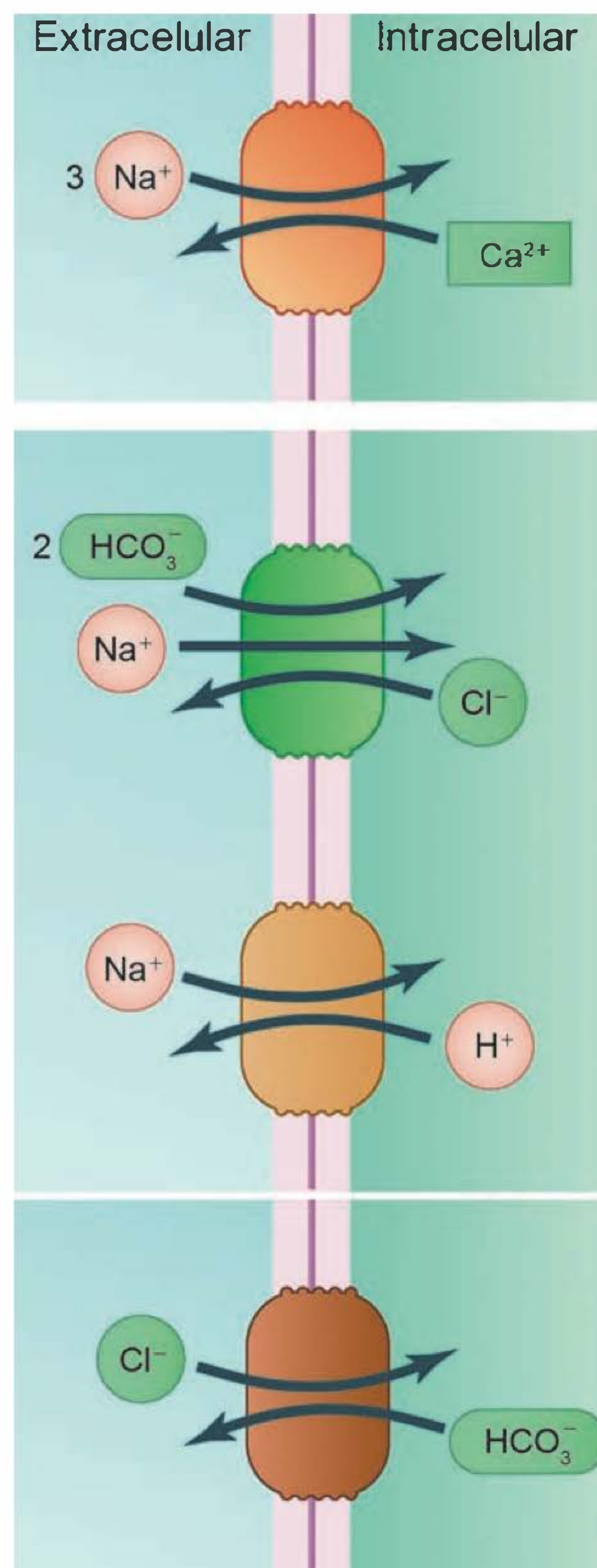


Fig. 4.15 Esquema representativo dos trocadores $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$, $\text{Na}^+ / \text{HCO}_3^- / \text{Cl}^-$, Na^+ / H^+ e $\text{Na}^+ / \text{HCO}_3^-$. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 68, Fig. 3.11 A, C, B e D.)

de pH_i , menor que o EC. Esta ativação do trocador por aumento da concentração citossólica de H^+ consiste em um mecanismo alostérico de ativação, no qual a existência de um ou mais grupos localizados na face intracelular da proteína são protonados, alterando a conformação da proteína e permitindo a ativação do sistema de transporte. Esta sensibilidade ao H^+ citossólico determina o ponto de ativação, bem como a taxa de efluxo de prótons, a qual varia entre as diferentes isoformas do trocador. Em mamíferos, já foram identificadas 8 isoformas do trocador Na^+ / H^+ ($\text{NHE}_1 - \text{NHE}_8$). Existe similaridade entre essas isoformas, uma vez que todas apresentam um longo domínio N-terminal hidrofóbico com 10 a 12 segmentos transmembrânicos e um domínio C-terminal relativamente hidrofílico

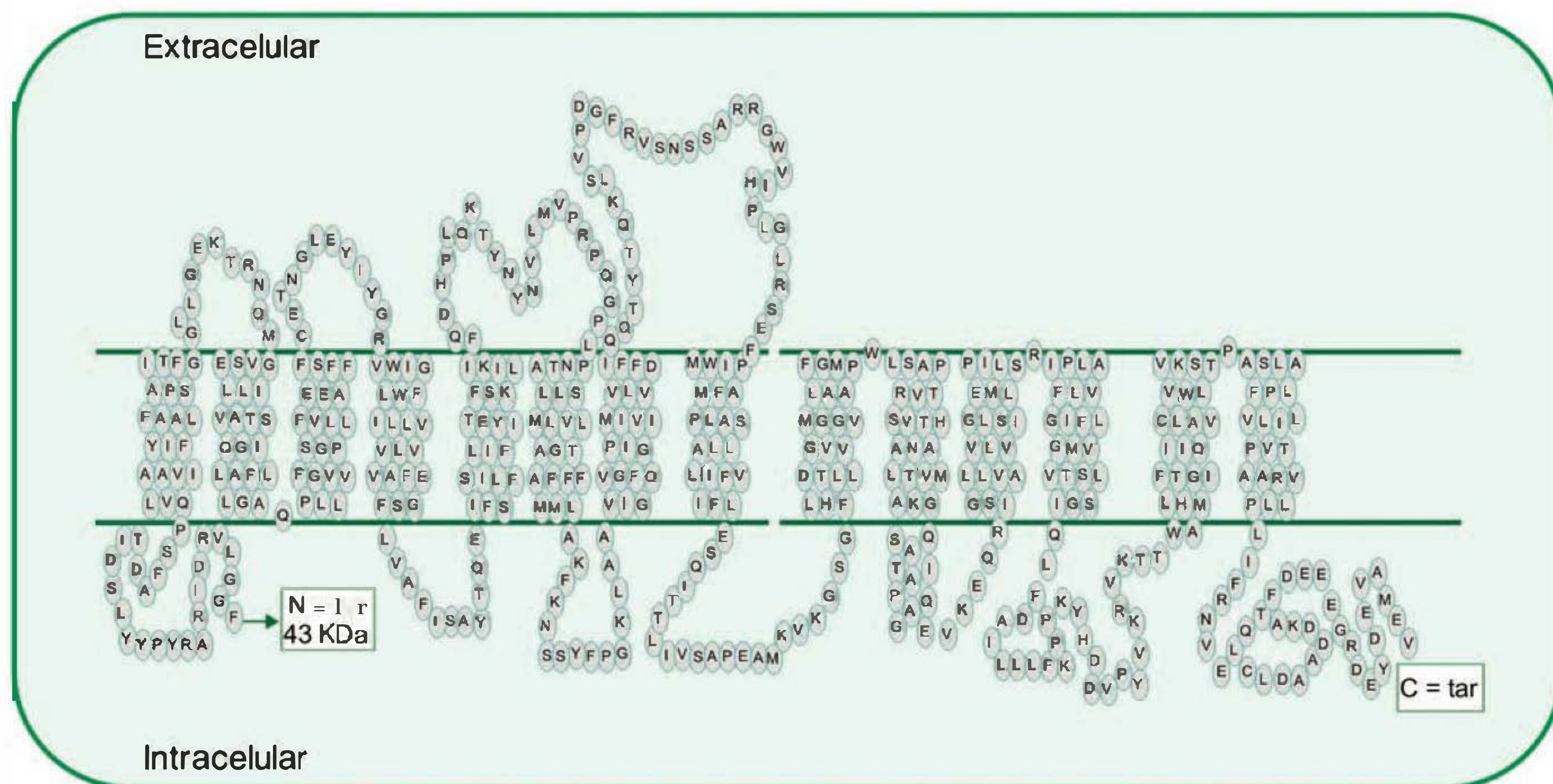


Fig. 4.16 Estrutura do trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (banda 3) do eritrócito, representando 14 alfa-hélices transmembrânicas, 2 domínios (N-terminal e C-terminal).

dirigido ao citoplasma. O domínio hidrofóbico é altamente conservado (40-70%) entre as isoformas e compõe o núcleo catalítico da proteína. Entretanto, a porção citoplasmática é menos conservada (10 a 20%) e participa da modulação do transporte por diversos agentes, tais como fatores de crescimento, hormônios e alterações osmóticas. O domínio citoplasmático do trocador Na^+/H^+ possui sítios de fosforilação capazes de interagir com diferentes proteínas quinases, como, por exemplo, as proteínas quinases A (PKA) e C (PKC) e o complexo Ca^{2+} -calmodulina quinase. Estas quinases modulam o trocador por interação com sítios específicos. Em mamíferos, as isoformas são eletroneutras, com estequiometria de 1:1. Porém, algumas diferenças são identificadas, tais como: resposta aos segundos mensageiros, sensibilidade ao amiloride e distribuição tecidual. A isoforma 1 do trocador (NHE_1) foi a primeira a ser clonada, corresponde a uma glicoproteína de 110 kDa, cujo domínio N-terminal, denominado unidade de transporte, é altamente sensível ao amiloride, e cujo domínio C-terminal, ou citoplasmático regulatório, apresenta grande sensibilidade a vários sinais extracelulares como fatores de crescimento, hormônios e alterações osmóticas. A isoforma 2 (NHE_2) está presente no intestino, rim e glândulas adrenais e é relativamente sensível ao amiloride. A isoforma 3 (NHE_3) está presente na membrana apical de várias células epiteliais, principalmente aquelas que realizam reabsorção de bicarbonato, via secreção de hidrogênio. Em túbulos proximais renais, este mecanismo de transporte é importante na reabsorção de NaHCO_3 ou NaCl e na secreção de amônia. A isoforma 4 (NHE_4) está presente em níveis variáveis no estômago, intestino delgado e grosso, rim, cérebro, útero e músculo esquelético. A isoforma 5 (NHE_5) é particularmente abundante no cérebro e está ausente nos epitélios.

Estudos de *Northern blot* demonstram que a isoforma 6, identificada na membrana interna de mitocôndrias, é ubiquamente expressa, mas é mais abundante em tecidos ricos nessa organela, tais como cérebro, músculo esquelético e coração. A isoforma 7 (NHE_7) é expressa principalmente na membrana de organelas, estando presente em trans-Golgi, onde desempenha um importante papel no controle da composição catiônica luminal desta organela. Estudos mais recentes indicam que a isoforma 8 (NHE_8) expressa no rim é uma candidata a mediar o transporte de íon através da membrana apical no túbulo proximal.

O trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (Figura 4.16) é uma proteína cujo mecanismo de transporte está envolvido com o equilíbrio ácido-base. Sua função é trocar 1 Cl^- por 1 HCO_3^- (de forma eletroneutra) independentemente do íon Na^+ . O trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ pertence à família AE (*anions exchangers*) e é expresso sob uma ou mais isoformas, sendo que a isoforma 1 (AE_1), conhecida como **banda 3** (assim chamada graças ao seu aparecimento em um perfil eletroforético do sangue), é uma proteína bem caracterizada, não somente pela sua importância funcional na célula, mas também pelo seu expressivo número na membrana (aproximadamente 1 milhão de cópias/célula), o que significa que 1 de cada 4 proteínas do eritrócito é uma AE_1 . O AE_1 é uma proteína com cerca de 848-929 aminoácidos, cuja estrutura é composta por 14 α -hélices transmembrânicas ligadas a dois domínios funcionais: o domínio **N-terminal**, com função basicamente estrutural, pois permite a interação entre proteínas do citoesqueleto e proteínas da membrana plasmática; o domínio **C-terminal** catalisa a troca de ânions através da membrana, que, por sua vez, é irreversivelmente inibida pelo composto 4,4'-diisothiociano-2,2''-stilbenedisulfônico ácido (**DIDS**), um derivado de estilbeno. Estudos

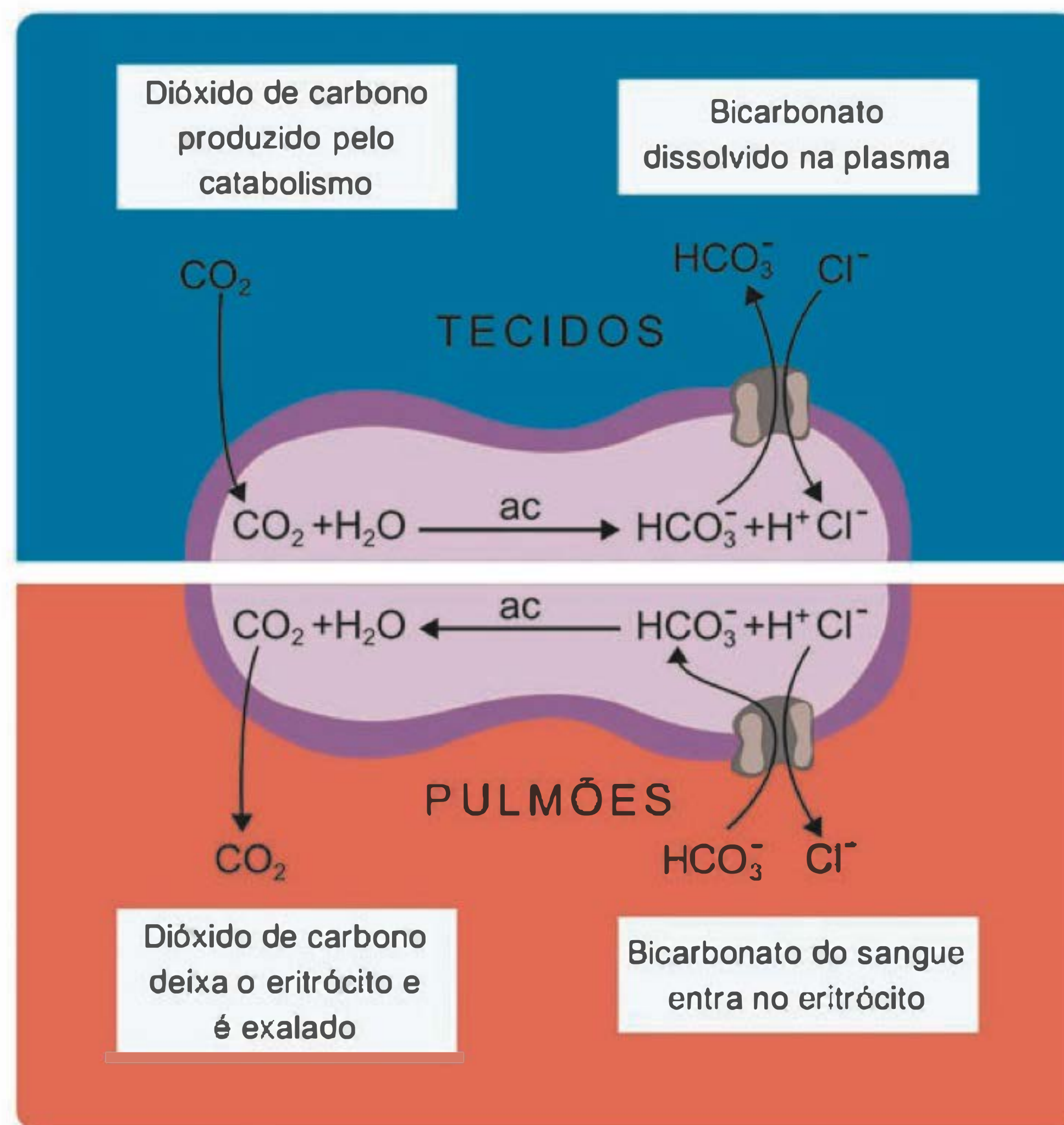


Fig. 4.17 Esquema do trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ na membrana do eritrócito.

com técnicas de síntese peptídica *in vitro* sugerem que os resíduos de aminoácidos 549-594, 804-839 e 869-883, localizados no domínio C-terminal, são os responsáveis pela troca aniônica e sensibilidade à inibição por DIDS.

O efluxo de HCO_3^- , bem como o ganho de Cl^- via trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, é importante na regulação do pH e volume celular. Porém, esta troca está também envolvida com patologias como a fibrose cística e alguns tipos de diarreias. Sendo assim, iremos introduzir algumas informações sobre a participação desse mecanismo de transporte em alguns sistemas celulares.

A principal função dos eritrócitos é transportar oxigênio (O_2) dos pulmões para os tecidos e transportar dióxido de carbono (CO_2) dos tecidos para os pulmões. Nos tecidos, conforme ilustrado na Figura 4.17, o CO_2 gerado pelo metabolismo aeróbico difunde através das membranas celulares e das paredes dos capilares para os eritrócitos, onde se combina com H_2O , formando o ácido fraco H_2CO_3 . Essa reação é catalisada pela enzima anidrase carbônica (ac), que está presente na maioria das células. O H_2CO_3 , por sua vez, dissocia-se em H^+ e HCO_3^- . Ambas as reações são reversíveis e a anidrase carbônica catalisa tanto a hidratação de CO_2 como a desidratação de H_2CO_3 . Assim,



O H^+ permanece nos eritrócitos, onde será tamponado pela desoxiemoglobina e o HCO_3^- é transportado para o plasma em troca por Cl^- via trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ e levado para os pulmões, pelo plasma do sangue venoso. Todas as

reações descritas ocorrem ao contrário nos pulmões, onde o H^+ é liberado dos seus locais de tamponamento na desoxiemoglobina, o HCO_3^- entra nos eritrócitos em troca por Cl^- . Dentro do eritrócito, o H^+ e o HCO_3^- combinam-se para formar o H_2CO_3 e este se dissocia em CO_2 e H_2O . O CO_2 sai dos eritrócitos por difusão simples, sendo eliminado nos alvéolos pulmonares.

FISIOPATOLOGIAS DE TRANSPORTADORES DE MEMBRANA

Fibrose cística

A fibrose cística (FC) é uma doença monogênica autossômica que afeta sobretudo a população caucasiana. A doença é fatal e, até bem pouco tempo, a média de vida dos pacientes com esta doença não chegava aos 20 anos. O gene responsável pela doença encontra-se na porção q31 do cromossomo 7, foi clonado em 1989 e codifica uma proteína com 1.480 resíduos de aminoácidos, designada por CFTR (do inglês *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), que funciona como canal de cloreto (Cl^-) na membrana apical das células epiteliais como, por exemplo, nos pulmões, pâncreas, intestinos, trato reprodutivo e na pele. Além disso, o CFTR é uma proteína classificada como sendo um transportador ABC (*ATP-binding cassette*) ou *traffic ATPase*. Estas proteínas transportam moléculas como glicídeos, peptídeos, fosfato inorgânico, cloreto e cátions metálicos pela membrana celular. Desde a clonagem do gene, já foram identificadas mais de 1.000 mutações, mas, uma delas, a deleção do resíduo de feni-

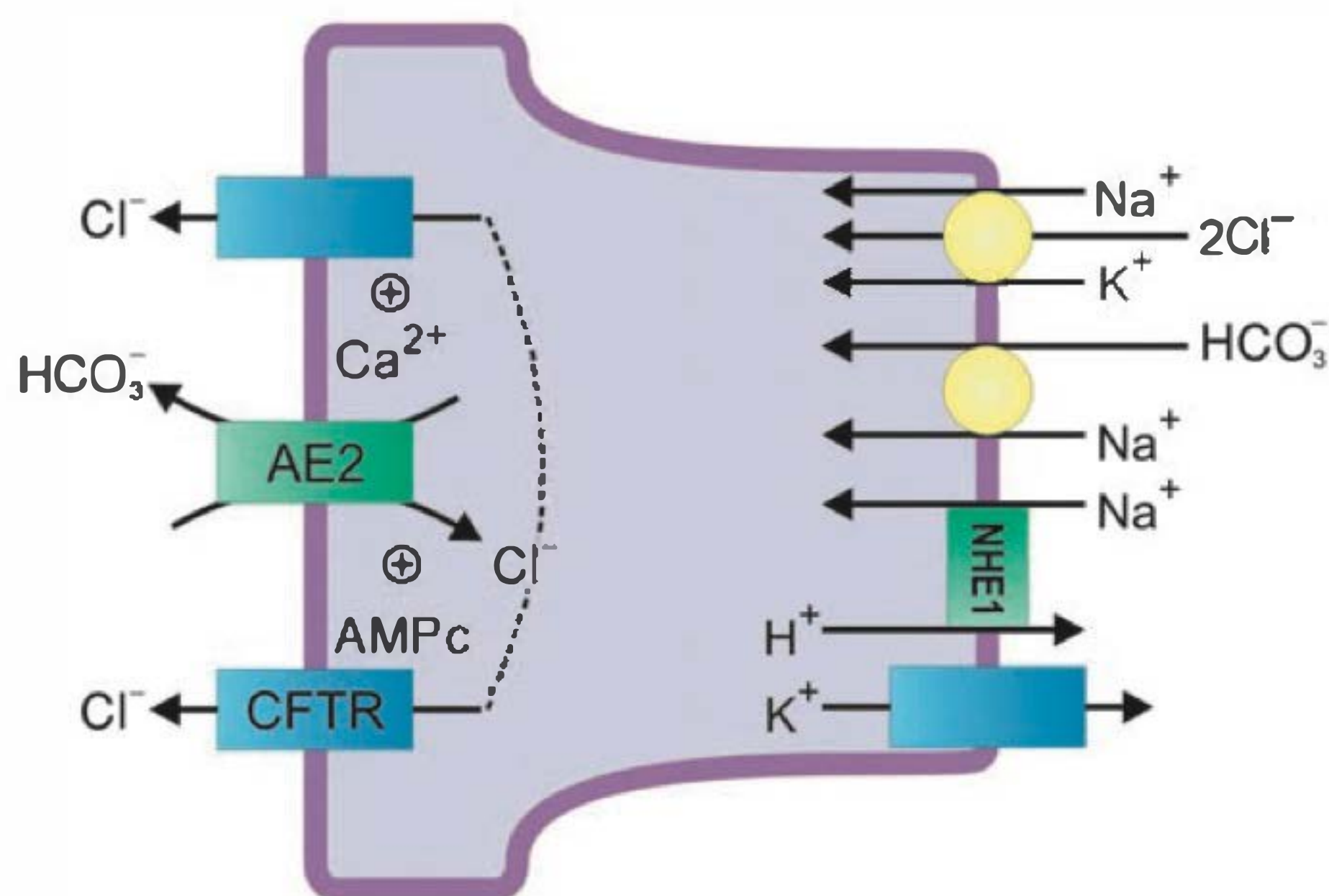


Fig. 4.18 Mecanismos de secreção de cloreto e absorção de bicarbonato nas células ductais.

lalanina na posição 508, está presente em cerca de 70% dos cromossomos da FC. A proteína CFTR é sintetizada em ribossomos ligados ao retículo endoplasmático (RE) e introduzida co-traducionalmente na membrana desta organela, onde é modificada pela adição de 14 resíduos glicídicos. Daí, a proteína é exportada para o Golgi, onde as suas regiões glicídicas são modificadas e, finalmente, chega à membrana plasmática.

A fisiopatologia da fibrose cística foi caracterizada em estudos eletrofisiológicos, sobretudo nas vias respiratórias e glândulas sudoríparas. Nas células que revestem a árvore brônquica, a voltagem transepitelial e a secreção de fluidos são determinados pelo equilíbrio entre o transporte de sódio da mucosa para a submucosa e o transporte de cloreto da submucosa para a mucosa. O transporte de cloreto na superfície mucosa é diretamente controlado por canais de cloreto localizados na membrana apical, os quais são normalmente ativados por níveis intracelulares elevados de AMPc. Nas vias respiratórias de pacientes com fibrose cística, o AMPc não ativa os canais de cloreto, o que condiciona a diminuição do transporte transepitelial de cloro. A acumulação intracelular de íons cloreto e conseqüente reabsorção excessiva de sódio resulta na diminuição de secreção de fluido e no aumento da viscosidade do muco, condição bastante favorável para infecções por bactérias tais como *S. aureus*. Nessas circunstâncias fisiopatológicas, a concentração de sal no suor aumenta, o que constitui o fundamento para o diagnóstico da fibrose cística por medição da concentração de cloro no suor.

Um segundo exemplo para elucidar a função de CFTR é o mecanismo de secreção pancreática. **Em condições normais**, o componente aquoso da secreção pancreática liberado pelas células centroacinares e ductais é uma solução isotônica que contém Na^+ , Cl^- , K^+ e HCO_3^- (além das enzimas). Essa secreção inicial é, a seguir, modificada por processos de transporte nas células epiteliais ductais como se segue. A membrana apical das células ductais contém um trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ e a membrana basolateral contém uma Na^+-K^+ ATPase e um trocador Na^+/H^+ . Na presença

da enzima anidrase carbônica ocorre a hidratação do CO_2 (Equação 4.3) e, conseqüentemente, a formação de H^+ e HCO_3^- . O H^+ é transportado para o sangue pelo trocador Na^+/H^+ da membrana basolateral. O HCO_3^- é secretado no suco pancreático pelo trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ da membrana apical.

O resultado ou soma desses processos de transporte é a secreção de bicarbonato no suco pancreático ductal e a absorção de H^+ . O Cl^- acumulado no interior da célula, devido à troca com HCO_3^- , é reciclado para a luz tubular através de canais presentes na membrana apical das células ductais. Tais canais são conhecidos como canais de cloreto retificadores para fora (ou **ORCC** – *outwardly rectifying Cl^- channels*) e canais de cloreto do tipo CFTR (Figura 4.18). Ambos os canais podem ser modulados por AMPc e cálcio citossólico. Na **fibrose cística**, contudo, o CFTR (com mutação na fenilalanina 508) deixa de atuar no transporte de cloreto, resultando no bloqueio parcial da secreção do íon cloreto através da membrana apical das células epiteliais ductais, resultando em seu acúmulo intracelular, acompanhado do movimento passivo de sódio e água para esse compartimento, deixando o conteúdo ductal mais viscoso.

Diarréia

A diarréia é uma das causas principais de morte na população mundial e é caracterizada principalmente pela perda rápida de grandes volumes de líquidos a partir do sistema gastrointestinal. Além disso, a diarréia causa perda de eletrólitos como HCO_3^- e K^+ . O líquido diarréico apresenta alta concentração de HCO_3^- , pois os líquidos secretados no sistema gastrointestinal têm um alto conteúdo de bicarbonato, incluindo as secreções salivar, pancreática e intestinal. A perda de HCO_3^- relativa ao Cl^- causa **acidose metabólica hiperclorêmica**. A perda de K^+ pelo sistema gastrointestinal resulta em **hipocalemia**. São várias as causas de diarréia, incluindo a área de superfície absorptiva diminuída (por inflamação), diarréia osmótica (pela presença de solutos não-absorvíveis na luz do intestino) e diarréia secretora, a qual será discutida no Quadro 4.2.

Quadro 4.2 Mecanismo que causa diarréia na cólera

A diarréia secretora é causada pelo desequilíbrio entre os processos absorptivos dos enterócitos superficiais na mucosa intestinal e os processos secretórios das células das criptas. É muito freqüente em humanos e a principal causa é o crescimento excessivo de bactérias patogênicas do intestino, como *Vibrio cholerae* ou *Escherichia coli*. As toxinas das bactérias como as da cólera ligam-se a receptores da membrana apical nas células das criptas. A ativação desses receptores leva a uma ativação irreversível da adenilato ciclase na membrana basolateral com conseqüente aumento dos níveis de AMPc, que por sua vez ativa a abertura dos canais de Cl^- da membrana apical e os deixa abertos. Essa secreção de Cl^- é acompanhada pela secreção de Na^+ e H_2O . O volume de líquido secretado na luz intestinal sobrepuja o mecanismo absorptivo do intestino delgado e do cólon, levando a uma diarréia maciça.

LEITURA ADICIONAL

1. Aronson OS, Boron WF, Boulpaep EL. Physiology of membrane. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds.). *Medical Physiology*. 1st ed., Philadelphia: WB Saunders, 2005.
2. Goyal S, Vander H, Aronson PS. Renal expression of novel exchanger isoform NHE8. *Am Renal Physiol* 2003; 284: F467-73.
3. Nelson DL, Cox MM. Biological membranes and transport. In: Nelson DL, Cox MM (eds.). *Lehninger Principles of Biochemistry*. 3rd ed., New York: Worth Publishers, 2000: 389-434.
4. Stein WD (ed.). *Channels, Carriers and Pumps: an Introduction to Membrane Transport*. San Diego: Academic Press, 1990: 127-249.
5. Wagner AC, Finberg KE, Breton S, Marshansky V, Brown D, Geibel JP. Renal vacuolar H⁺-ATPase. *Physiol Rev* 2004; 84: 1263-314.

CAPÍTULO 5

GÊNESE DO POTENCIAL DE MEMBRANA

Joaquim Procopio

Diferença de potencial na membrana

Relação entre potencial elétrico e carga elétrica

O potencial de membrana

Forças moventes na situação estacionária

Circuito elétrico equivalente da célula com

os canais de Na^+ e K^+

Perturbações do potencial de membrana

e a resposta da célula

Perturbações de potencial induzidas por aberturas de canais iônicos

Modelos hidráulicos dos fenômenos elétricos na membrana

Estudo do transiente após a abertura da torneira

Efeito das condutâncias relativas de Na^+ e K^+ no potencial de repouso e no PA

Aplicação: eletrogênese em epitélios

Gênese da DP transepitelial (ou transtubular)

Degaus de voltagem nas membranas apical e basolateral

Gênese da corrente de curto-circuito no epitélio

A técnica de *voltage-clamp* e a corrente de curto-circuito

Voltage-clamp manual

A técnica do *patch-clamp*

Patch-clamp usando VC de 2 eletrodos: conversor corrente-voltagem

Distribuição de cargas

Equilíbrio de Donnan e potencial de Donnan

DIFERENÇA DE POTENCIAL NA MEMBRANA

As células vivas caracterizam-se por manter um potencial elétrico negativo no citoplasma, gerando uma diferença de potencial elétrico (DP) através da membrana plasmática. Esta DP, que pode variar entre poucos mV até cerca de 100 mV, é necessária para uma série de processos que ocorrem na membrana celular. Por exemplo, a DP contribui para gerar o gradiente de potencial eletroquímico do

íon Na^+ , necessário para mover vários sistemas de co- e contratransporte. A DP cria as condições para uma rápida entrada de íons Ca^{2+} no citoplasma, quando canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes são ativados. A propagação dos potenciais de ação usa como substrato energético um gradiente eletroquímico dos íons Na e K. A DP cria também uma enorme força eletrocompressiva sobre a bicamada lipídica da membrana, contribuindo para sua estabilidade termodinâmica. Desta forma, uma grande lista de processos pode ser enumerada, na qual a DP transmembrana desempenha papel crítico.

A negatividade citoplasmática é, claramente, um desvio da condição de equilíbrio e, como tal, necessita ser mantida, continuamente, por processos que demandam energia. Isto torna-se claro quando a célula morre: a DP transmembrana se esvai.

O processo primário que dá origem à DP transmembrana é a diferença de composição iônica entre o citoplasma e o meio EC mantida, essencialmente, à custa da bomba Na-K ATPase. Inibindo-se esta bomba, a composição química do citoplasma tende a se igualar àquela do meio EC e a DP transmembrana tende a zero. Por essa razão, é muito comum a afirmação de que a causa da DP transmembrana é a bomba Na-K. Efetivamente, a bomba Na-K, devido a sua estequiometria de $3\text{Na}/2\text{K}$, é eletrogênica, tende a gerar um déficit de cargas positivas na célula e, portanto, contribui para manter um potencial negativo no citoplasma. Isto tende a contribuir ainda mais para a confusão em torno dos processos que, efetivamente, mantêm a negatividade elétrica do citoplasma. Além da bomba Na-K, existem outros sistemas de transporte capazes de gerar DP através da membrana celular. Vários transportadores de membrana são capazes de gerar separação de cargas através da membrana e são, por esta razão, ditos **eletrogênicos**. Por exemplo, o co-transportador Na-glicose, encontrado na membrana apical dos epitélios absorptivos, como túbulo renal e intestino, é eletrogênico. Este sistema é movido pelo gradiente eletroquímico de Na^+ e joga cargas positivas (íons Na^+) no citoplasma, despolarizando a membrana apical. Um outro exemplo é a ATPase de Ca^{2+} , que retira íons Ca^{2+} do citoplasma e mantém baixo o nível

de cálcio citossólico. Com esta ação, a Ca-ATPase contribui também para a polaridade negativa do citoplasma.

Outro fenômeno que gera negatividade elétrica no citoplasma é a presença de moléculas impermeantes com cargas negativas, aprisionadas no citoplasma. É o fenômeno de Donnan que será descrito ao final deste capítulo.

Embora todos os processos descritos anteriormente contribuam com maior ou menor importância para a gênese da DP transmembrana, nenhum deles, individualmente, é responsável por uma parcela importante da negatividade do citoplasma. Como veremos em seguida, é o conjunto de canais iônicos, associados à assimetria de composição iônica gerada pela bomba, o fenômeno predominante na geração da DP transmembrana. Este capítulo trata essencialmente de explicar este fenômeno.

Qualquer que seja o processo de geração de DP transmembrana na célula, a negatividade elétrica do citoplasma resulta sempre de um pequeníssimo, mas crucial, excesso de cargas negativas no interior da célula. Em qualquer objeto, vivo ou não, um excesso de cargas elétricas gera um potencial elétrico. A relação entre o excesso de cargas e o potencial depende de vários fatores, como tamanho e forma do objeto. É mais fácil quantificar esta relação se o objeto for um condutor elétrico, como uma esfera metálica, ou mesmo uma célula viva. Imagine uma célula aproximadamente esférica, com diâmetro de 6 micrômetros e composição iônica semelhante à de uma célula natural. Num experimento hipotético, retiramos desta célula a sua membrana, deixando apenas o citoplasma. Temos, então, uma esfera condutora, constituída de citoplasma, o objeto mais simples possível para descrever o efeito das cargas. Nossa célula hipotética tem aproximadamente 10^{10} cátions (se considerarmos $\text{Na} = 10$ e $\text{K} = 140$ mmoles/L), sendo $6,8 \times 10^8$ íons Na^+ e $9,53 \times 10^9$ íons K^+ (outros cátions contribuem muito pouco). Se o potencial elétrico inicial da célula for zero, o número de ânions é também igual a 1×10^{10} . Isto significa que, nesta condição, o número de cargas positivas é igual ao de cargas negativas e, portanto, não há um excesso de cargas elétricas. Além disso, vamos considerar que a célula está suspensa num meio não condutor, por exemplo, óleo.

Importante: Neste capítulo sugerimos que o leitor, na medida do possível, acompanhe os cálculos usando uma calculadora científica.

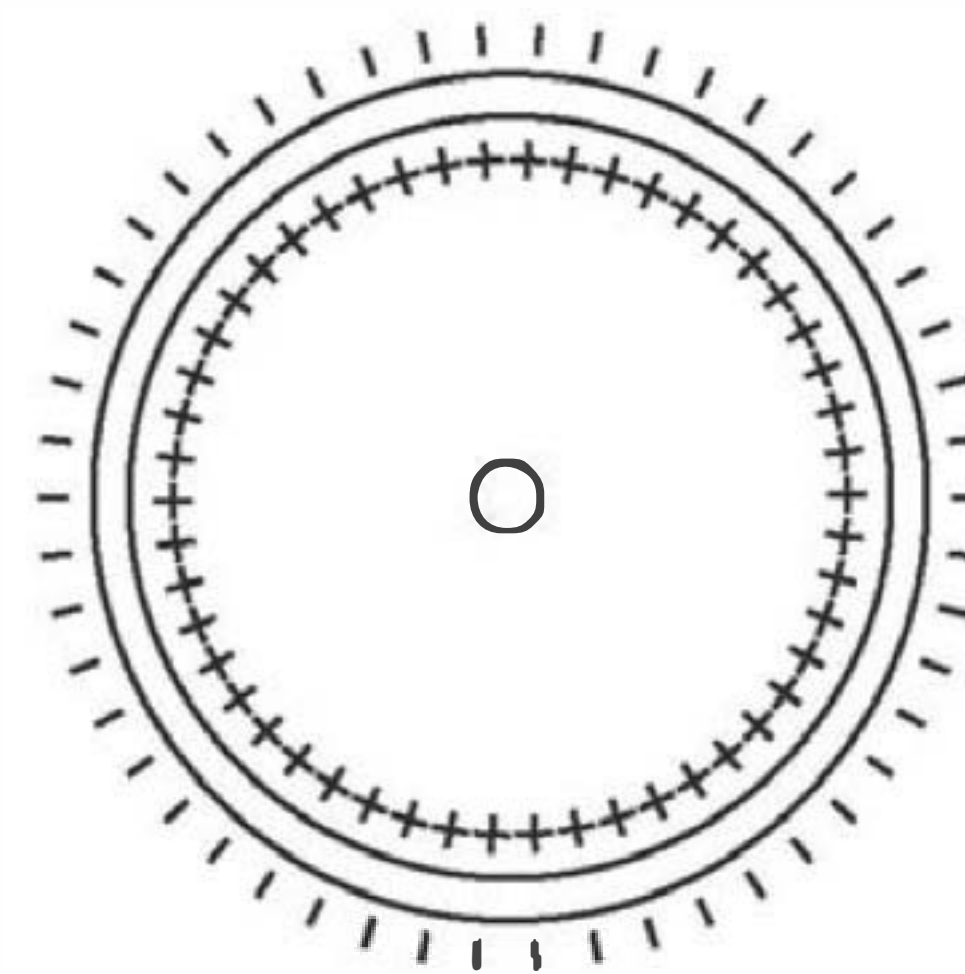
RELAÇÃO ENTRE POTENCIAL ELÉTRICO E CARGA ELÉTRICA

A relação entre o potencial elétrico e a carga para um objeto condutor esférico suspenso no vácuo é:

$$\text{Potencial} = K \frac{\text{Carga}}{\text{Raio}} \quad (5.1)$$

onde $K = 9 \times 10^9 \text{ Newton m}^2 \text{ C}^{-2}$.

Vamos supor que um único íon Na^+ seja introduzido na célula acima, desacompanhado de ânions. A variação de potencial pode ser calculada pela Equação 5.1, sabendo que a carga de 1 íon monovalente é $1,602 \times 10^{-19} \text{ Coulomb}$. Vamos obter uma variação de potencial de 0,48 mV. Se, ao invés de 1, introduzirmos 200 íons Na^+ no citoplasma, o potencial de nossa célula passa para o valor de aproxima-



Célula com membrana

Fig. 5.1 “Célula” com membrana, indicando as linhas de força do campo elétrico.

damente +100 mV, o que representa uma grande voltagem para um sistema biológico. Uma célula viva dificilmente suportaria uma voltagem maior que 100 mV através da membrana.

A relação entre a quantidade de carga introduzida e a variação da voltagem constitui a **capacitância elétrica** do objeto. Assim, a capacitância é: $C = \Delta Q / \Delta V$.

Usando a fórmula acima na Equação 5.1, a capacitância de um condutor esférico pode ser calculada como:

$$C = \frac{\Delta Q}{\Delta V} = \frac{\Delta Q}{\frac{K \Delta Q}{R}} = \frac{R}{K} \quad (5.2)$$

Se aplicarmos a Equação 5.2 para uma célula sem membrana, de formato esférico com 6 micrômetros de diâmetro, vamos obter uma capacitância de $3,33 \times 10^{-16} \text{ Farad}$. Dos cálculos anteriores percebe-se que a nossa célula hipotética, sem membrana, é um objeto muito pouco eficiente para armazenar cargas elétricas, no sentido de que sua voltagem varia muito com a carga introduzida. Esta “célula” tem, portanto, uma margem muito pequena de receber ou perder cargas elétricas. Ou seja, um pequeníssimo excesso de cargas, como apenas 200 íons Na^+ , leva o potencial elétrico a valores insuportavelmente altos para uma célula viva. No entanto, se a célula for envolvida por uma membrana isolante e mergulhada no interstício tecidual, este problema é resolvido de modo muito eficiente.

A célula viva, envolvida por uma membrana, equivale, em nosso exemplo, a um condutor esférico com diâmetro de 6 micrômetros, revestido por uma camada de isolante (a membrana) com 5 nanômetros de espessura, inserida entre o meio EC e o citoplasma. Nesta célula, o citoplasma e o meio EC constituem-se numa configuração de dois meios condutores separados por um isolante, a membrana. Um sistema com essas características é um **capacitor elétrico**, ou seja, um dispositivo que possui a capacidade de armazenar cargas com muita eficiência. No caso da célula viva com as dimensões anteriores, a **capacitância elétrica** (C) pode ser calculada com base na fórmula do capacitor:

$$C = \epsilon \epsilon_0 \frac{\text{Área da membrana}}{\text{Espessura da membrana}} \quad (5.3)$$

onde $\epsilon_0 = 8,85 \times 10^{-12} \text{ Coulomb}^2 \times \text{Newton}^{-1} \times \text{m}^{-2}$ e $\epsilon = 2$ são, respectivamente, a **permissividade do vácuo** e a **constante dielétrica relativa** da membrana. Aplicando a Equação 5.3 para nossa nova célula com membrana, obtemos $C = 4 \times 10^{-13} \text{ Farad}$, ou seja, uma capacitância 1.200 vezes maior que a nossa célula primitiva, sem membrana. Os mesmos 200 íons Na^+ , do exemplo anterior, depositados agora no citoplasma da célula com membrana, alterariam a voltagem do citoplasma em apenas 0,08 mV (comparando com os 100 mV da célula sem membrana).

De que modo o citoplasma pode adquirir um excesso de cargas elétricas em condições naturais? O citoplasma e a membrana de uma célula qualquer recebem continuamente perturbações elétricas dos tecidos vizinhos. O sistema mais simples que descreve a entrada de cargas no citoplasma é, no entanto, a abertura de um canal iônico. O canal de sódio é o mais adequado para esta descrição. Consideremos o seguinte sistema: a célula com 6 micrômetros de diâmetro envolvida por uma membrana onde se encontra inserido 1 canal seletivo ao íon Na^+ . A célula está mergulhada num meio onde a concentração de Na^+ é igual a 140 mM. Vamos supor que a $[\text{Na}^+]$ intracelular é mantida pela bomba Na-K em 10 mM e que a célula não tem, inicialmente, qualquer excesso de cargas elétricas, estando todas as cargas positivas neutralizadas por ânions. O potencial elétrico citoplasmático é, portanto, zero.

Quando o canal de Na^+ (Figura 5.2A, à esquerda) se abre, os íons Na^+ invadem o citoplasma, movidos pela sua diferença de concentração, equivalente a uma **força difusional** de 68,165 mV (conforme calculado pela equação de Nernst no Capítulo 3). Os ânions acompanhantes do Na^+ não podem segui-lo através do canal e acumulam-se no EC. Vamos supor que o canal de Na^+ tenha uma condutância (g_{Na}) de 10 pS (Mho). Assim, a corrente elétrica, num instante inicial, será:

$$i_{\text{Na}} = g_{\text{Na}} \times (\text{Força movente no } \text{Na}^+) = (10 \times 10^{-12} \text{ Mho}) \times (68,166 \times 10^{-3} \text{ V}) = 0,681 \text{ pA}$$

Logo que entram os primeiros íons Na^+ no citoplasma, trazendo com eles cargas positivas, a voltagem citoplasmática começa a aumentar, e passa a repelir os novos íons Na^+ que “pretendem” entrar na célula. Mais rigorosamente, a componente elétrica da força movente no Na^+ diminui a cada íon Na^+ que entra na célula, de modo que a corrente iônica de Na^+ vai diminuindo com o passar do tempo. Quando a voltagem do citoplasma atinge o valor de +68,165 mV, o **potencial de equilíbrio do Na^+** neste sistema (calculado pela Equação 5.4), a força difusional é neutralizada por uma força elétrica, igual e oposta (Figura 5.2B, à esquerda). Como consequência, o influxo de Na^+ é anulado. Tudo isto ocorre num intervalo de poucos milissegundos. Daqui para a frente o potencial elétrico do citoplasma não se modifica mais, estabilizando-se em +68,165 mV, conforme calculado pela equação de Nernst:

$$E_{\text{Na}} = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{140}{10} \right) = 0,02583 \times 2,639 = +68,165 \text{ mV} \quad (5.4)$$

Nota: Como mencionado no Capítulo 2, o uso de várias casas decimais nos cálculos numéricos aqui apresentados tem apenas a finalidade de verificar a consistência

das várias abordagens usadas. Na prática, o potencial de membrana pode ser medido com 2 algarismos significativos no máximo.

O potencial final é atingido dentro de aproximadamente 60 ms da abertura do canal, como pode ser calculado pelo produto $R \times C = (1 \times 10^{11} \text{ ohm}) \times (4 \times 10^{-13} \text{ Farad}) = 40 \text{ ms}$ (ver adiante os detalhes).

O excesso de carga positiva associado ao potencial de +68,165 mV pode ser calculado pela fórmula do capacitor:

$$\text{Excesso de carga (+)} = \Delta Q = C \Delta V = (4 \times 10^{-13} \text{ Farad}) \times (68,165 \times 10^{-3} \text{ Volt}) = 2,726 \times 10^{-14} \text{ Coulomb}$$

O número de íons Na^+ associado a este excesso de carga é, então:

$$\text{Excesso de íons } \text{Na}^+ = (2,726 \times 10^{-14} \text{ Coulomb}) \div (1,602 \times 10^{-19} \text{ Coulomb/íon}) = 1,702 \times 10^5 \text{ íons } \text{Na}^+$$

Lembrando que o estoque de íons Na^+ desta célula é $6,8 \times 10^8$ íons, o excesso de íons Na^+ associado à voltagem de 68,165 mV representa um acréscimo de 1/4.000 do número total de íons Na^+ . Do ponto de vista químico, portanto, este é um valor insignificante. Assim, a concentração de Na^+ aumenta insignificativamente em consequência do excesso de Na^+ veiculado pela abertura do canal.

Constatamos, por este exemplo, que as células dispõem de um mecanismo extremamente eficiente para alterar o potencial elétrico citoplasmático, uma vez que, com 1 único canal, e um aumento insignificante do estoque iônico de Na^+ , o potencial de equilíbrio do Na^+ é rapidamente atingido com o citoplasma sofrendo uma variação de voltagem de quase 70 mV. (**Nota:** Supondo que não existam outras vias iônicas na membrana.)

A célula hipotética anterior, contendo o canal de Na^+ em equilíbrio, pode ser representada por meio de um **circuito elétrico equivalente** como o da Figura 5.2C, à esquerda.

Aqui, o canal é representado por uma bateria designada por E_{Na} ($\text{FEM} = E_{\text{Na}}$) em série com uma resistência (R_{Na}). Na condição de equilíbrio do Na^+ não há fluxo de Na^+ e, portanto, não há corrente elétrica através do canal.

Para tornar o modelo mais realista precisaríamos inserir na membrana de nossa célula-modelo também 1 canal de K. No entanto, vamos fazê-lo em 2 etapas.

Na primeira etapa partimos de uma cópia da célula usada antes, porém com a membrana “virgem” de canais. O citoplasma inicialmente tem carga zero. Na segunda etapa vamos inserir 1 canal de K^+ na membrana, como mostrado na Figura 5.2A, à direita. Vamos supor que, graças ao trabalho da bomba, $[\text{K}]_{\text{ic}} = 140$ ($[\text{K}]_{\text{ec}} = 4 \text{ mM}$). Quando o canal de K^+ se abre, os íons K^+ no interior do canal passam a “sentir” uma força difusional igual a 91,835 mV (dada pela equação de Nernst), orientada para fora da célula. Vamos supor que a condutância do canal de K^+ seja também 10 pS. Assim, a corrente inicial de K^+ será:

$$i_{\text{K}} = \text{FM}_{\text{K}} \times g_{\text{K}} = (91,835 \times 10^{-3}) (10 \times 10^{-12}) = 0,918 \text{ pA}$$

A saída de íons K^+ , desacompanhada de ânions, torna o citoplasma negativo em relação ao EC. Esta negativi-

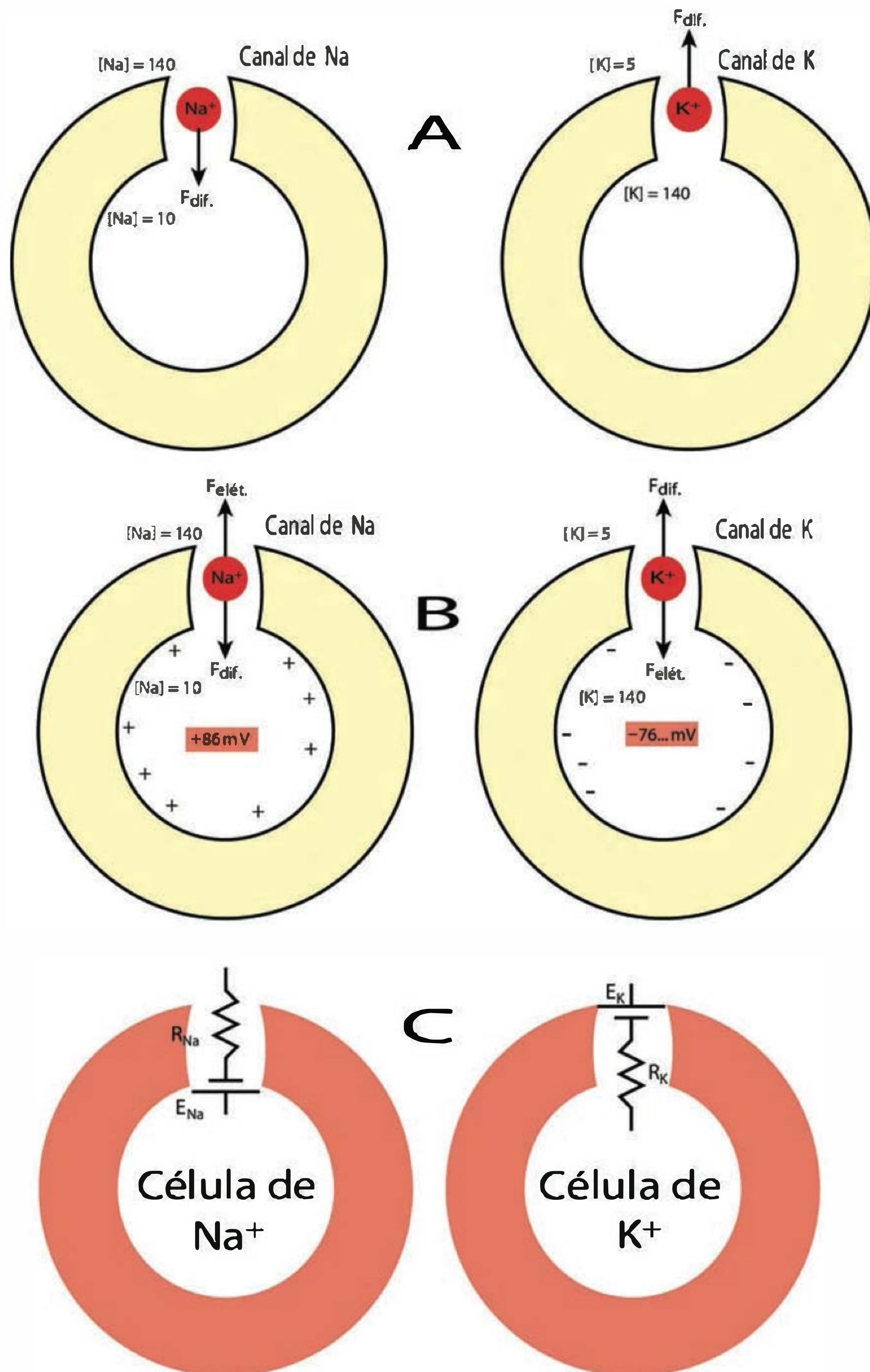


Fig. 5.2 (A) Célula com 1 canal de Na na membrana e célula com 1 canal de K. (B) Os íons Na e K atingem um equilíbrio de forças no interior de seus respectivos canais, com a força difusional igualando-se à força elétrica. (C) Representação por circuito equivalente dos canais de Na e de K em equilíbrio. As baterias representam os potenciais de equilíbrio e as resistências, as próprias resistências elétricas dos canais.

dade do citoplasma atrai os íons K^+ , opondo-se à força difusional.

A corrente elétrica associada ao movimento de K^+ (simplesmente **corrente de K^+**) rapidamente diminui à medida que a célula vai se tornando mais negativa, até anular-se quando o potencial intracelular (V_m) for igual ao potencial de equilíbrio do íon K^+ , $E_K = -91,835 \text{ mV}$, calculado pela equação de Nernst:

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \left(\frac{140}{4} \right) = -91,835 \text{ mV} \quad (5.5)$$

Nesta situação de equilíbrio (Figura 5.2B, à direita), o citoplasma tem um excesso de cargas negativas, cuja causa é um déficit de íons K^+ , igual ao número de íons K que saíram pelo canal. O déficit de cargas positivas é dado por:

$$\text{Déficit de cargas} = \Delta Q = C \times \Delta V = (4 \times 10^{-13} \text{ Farad}) \times (91,835 \times 10^{-3} \text{ Volt}) = 3,67 \times 10^{-14} \text{ Coulomb}$$

O número de íons K^+ associado a este déficit de carga positiva é, então:

$$\text{Excesso de íons } K^+ = (3,67 \times 10^{-14} \text{ Coulomb}) \div (1,602 \times 10^{-19} \text{ Coulomb/ion}) = 2,29 \times 10^5 \text{ íons K}$$

Comparando com o estoque inicial de íons K^+ na célula ($9,53 \times 10^9$ íons K), este déficit de K^+ constitui apenas 1/41.600 avos do estoque de íons K^+ ($2,29 \times 10^5 / 9,53 \times 10^9$). Percebemos que, no caso do íon K^+ , o déficit relativo de cargas positivas está associado a uma fração ainda menor do estoque inicial do que no caso dos íons Na^+ . Este déficit de íons K é tão pequeno que não modifica mensuravelmente a concentração intracelular de K^+ .

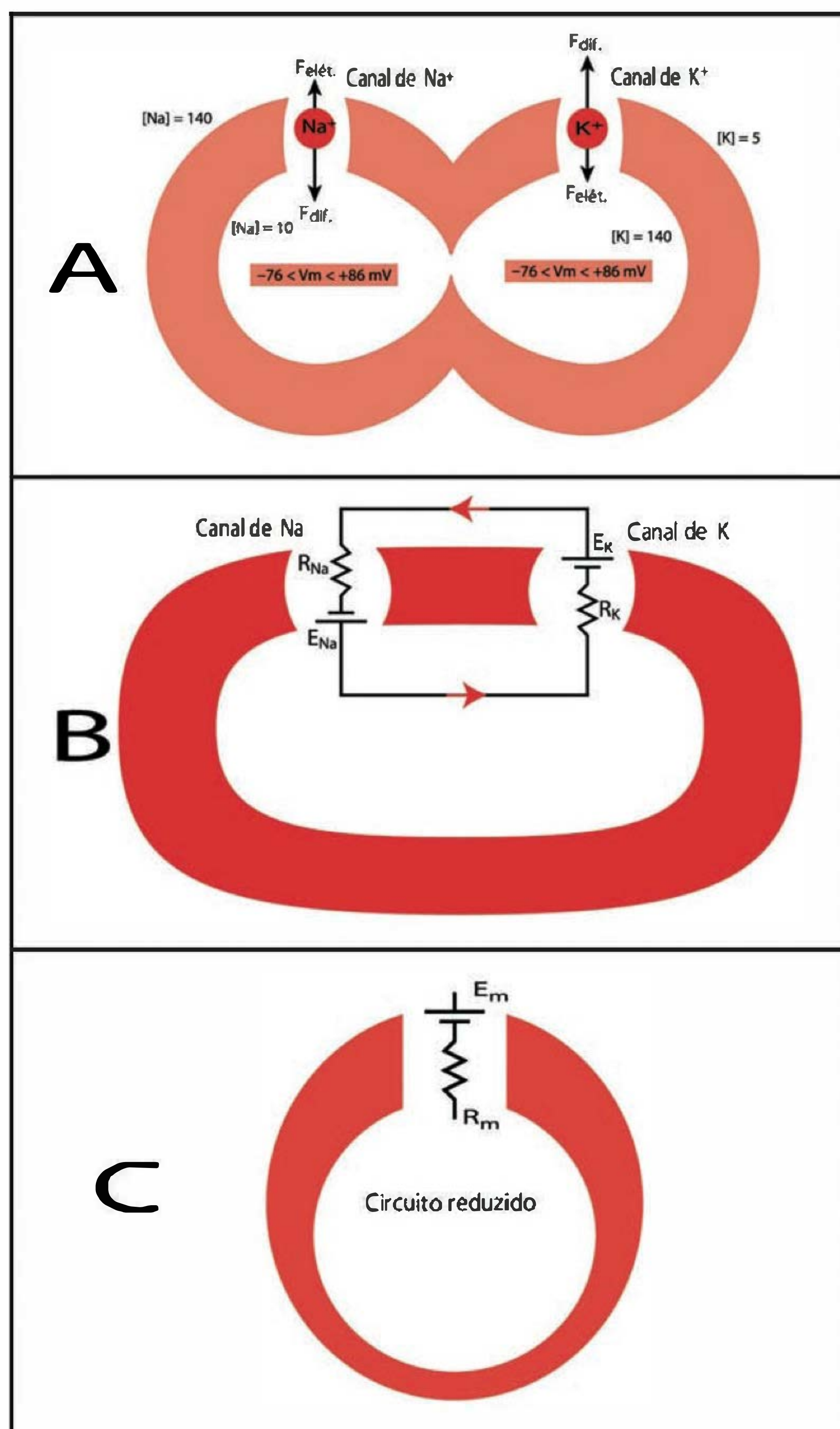


Fig. 5.3 (A) Fusão das células de sódio e de potássio, numa única célula contendo, na membrana, 1 canal de Na e 1 canal de K. O equilíbrio em cada canal é rompido e a força difusional passa a dominar a correspondente força elétrica. O potencial elétrico no citoplasma é intermediário entre E_{Na} e E_K , ou seja, está entre +68 e -85 mV. (B) Circuito elétrico equivalente da célula contendo canais de Na e de K. (C) Redução do circuito equivalente de (B) em um circuito contendo apenas 1 bateria e 1 resistência em série. Neste circuito não há corrente.

A célula, contendo o canal de K^+ em equilíbrio, pode também ser representada eletricamente por uma bateria E_K em série com uma resistência R_K , como mostra a Figura 5.2C, à direita.

Uma vez que as células vivas possuem, na membrana, tanto canais de Na^+ como de K^+ , precisamos tornar mais realista nosso modelo.

Para tal, vamos supor que ocorra uma “fusão” das células de Na^+ e de K^+ numa única célula fictícia contendo, simultaneamente, na membrana, 1 canal de Na^+ e 1 canal de K^+ , como mostra a Figura 5.3A. Imediatamente após a fusão das células o excesso de cargas (+) no citoplasma da célula de Na^+ e o excesso de cargas (–) no citoplasma da célula de K^+ são colocados em contato elétrico e se movem em direção aos pólos eletricamente opostos. Após este rearranjo das cargas, em todo o citoplasma da célula fusionada o potencial elétrico será o mesmo. Na hemicélula com canal de Na^+ o citoplasma vai ficar menos positivo e na hemicélula com canal de K^+ , vai ficar menos negativo. Com isto, o equilíbrio entre as forças difusional e elétrica, agentes nos íons Na e K em seus respectivos canais, é rompido e, em cada canal, a força difusional passa a vencer a respectiva força elétrica.

Nesta nova condição, os íons Na^+ voltam a entrar e os íons K^+ voltam a sair da célula, contribuindo para o rearranjo das cargas no citoplasma. Como consequência, o potencial citoplasmático adquire um novo valor estacionário, intermediário entre E_{Na} e E_K . Este novo valor do potencial recebe a denominação de **potencial de repouso**, designado pelo símbolo E_m . Embora os íons Na estejam agora continuamente entrando e os íons K continuamente saindo da célula, as suas concentrações intracelulares não se alteram devido à ação da bomba $Na-K$.

O POTENCIAL DE MEMBRANA

Como vimos, a célula hipotética, contendo na membrana 1 canal de Na^+ e 1 canal de K^+ , adquire o aspecto representado na Figura 5.3A.

Na nova situação estacionária da célula fusionada, os fluxos de Na^+ entrando e de K^+ saindo são iguais, porém com sentidos opostos. Como o influxo de cargas positivas (íons Na entrando) é igual ao efluxo de cargas positivas (íons K saindo), a célula mantém agora um excesso de cargas que não muda no tempo. Esta nova situação não permite mais o equilíbrio dos íons Na e K em seus respectivos canais. Por esta razão, os íons Na e K fluem, agora, continuamente, pelos seus respectivos canais, gerando correntes elétricas no interior dos canais (designadas por i_{Na} e i_K), que podem ser expressas por:

$$i_{Na} = g_{Na}(FM_{Na}) = g_{Na}(V_m - E_{Na}) \quad (5.6A)$$

$$i_K = g_K(FM_K) = g_K(V_m - E_K) \quad (5.6B)$$

As equações acima já foram discutidas no Capítulo 3 e expressam, de forma compacta, o fato de que a corrente de cada íon é igual ao produto da força movente que age no íon pela condutância do canal ao seu respectivo íon. Na condição de repouso (potencial de repouso), o potencial citoplasmático é constante no tempo. Portanto, a quantidade de carga em excesso no citoplasma é constante no tempo e a corrente de entrada de Na^+ é igual e oposta à

corrente de saída de K^+ . Fazendo $i_{Na} = -i_K$, e combinando as duas Equações 5.6, obtemos:

$$g_{Na}(E_m - E_{Na}) = -g_K(E_m - E_K)$$

de onde podemos obter o valor do potencial citoplasmático na condição de repouso, designado pelo termo **potencial de repouso** e pelo símbolo E_m :

$$E_m = \frac{E_{Na} g_{Na} + E_K g_K}{g_{Na} + g_K} \quad (5.7)$$

O termo **potencial de membrana**, designado por V_m , refere-se ao potencial citoplasmático quando o EC está no potencial zero e é idêntico à DP através da membrana, em qualquer condição (repouso ou não). Portanto, o potencial E_m , considerado como **potencial de repouso** ou estacionário, é um caso particular de V_m e vale para a condição estacionária ou de potencial constante no tempo.

De modo a exemplificar o cálculo de E_m , vamos aplicar a Equação 5.7 na nossa célula fictícia, mas antes precisamos torná-la mais realista, aumentando para 40 o número de canais de K^+ na membrana e para 2 o número de canais de Na^+ . Com isto vamos ter $G_K = 20 \times G_{Na}$, que é uma relação de condutâncias aproximadamente igual àquela encontrada numa célula nervosa “típica”.

Observemos que, para referir-se a uma condutância que depende de mais de 1 canal, usamos o símbolo “ G ” maiúsculo porque agora a condutância não é mais **do canal seletivo ao íon i** , mas da **membrana ao íon i** . Assim, G_{Na} é a condutância da membrana ao Na^+ e G_K a condutância da membrana ao K^+ . A relação entre a **condutância macroscópica (G)** (de muitos canais) e a condutância **unitária (g)** (de 1 canal) é dada por:

$$G_i = N_i \times g_i \times P_{open} \quad (5.8)$$

onde N_i é o número total de canais do íon i inseridos na membrana, g_i a condutância unitária do canal seletivo ao íon i e P_{open} a probabilidade do estado aberto do canal seletivo ao íon i . Neste exemplo, vamos considerar P_{open} igual a 1, ou seja, que os canais estão permanentemente abertos. Colocando na Equação 5.7 os novos valores numéricos de G_{Na} e G_K , obtemos o potencial de repouso (E_m) da célula:

$$\begin{aligned} E_m &= \frac{E_{Na} G_{Na} + E_K G_K}{G_{Na} + G_K} = \\ &= \frac{(+68,165 \times 20) + (-91,835 \times 400)}{420} = \\ &= -84,2159 \text{ mV} \end{aligned}$$

Percebe-se, da fórmula acima, que E_m é a média geométrica de E_{Na} e E_K , onde os pesos são as condutâncias da membrana ao Na^+ e K^+ . Se a célula possui outros tipos de canal, como é o usual, E_m é calculado adicionando-se ao numerador da Equação 5.7 os produtos $E_i \times G_i$ e ao denominador as condutâncias respectivas G_i . O que ocorre, normalmente, é que as condutâncias de outros canais, com exceção dos canais de Cl^- , são muito pequenas para influenciar o valor final de E_m . No caso do cloreto, ocorre uma particularidade. O íon Cl^- não tem usualmente sistemas importantes de transporte ativo na membrana.

Portanto, o Cl^- normalmente encontra-se em equilíbrio entre o EC e o IC. Assim, o valor de E_{Cl} coincide com E_m e, ao adicionarmos na Equação 5.7 o produto $E_{\text{Cl}} \times G_{\text{Cl}}$ no numerador, e G_{Cl} no denominador, o valor de E_m não se altera. Isto não significa que os canais de cloreto não tenham influência no potencial de membrana. Apesar de o valor de V_m em repouso não ser muito alterado pela presença dos canais de Cl , a resposta da célula às perturbações do potencial de membrana é influenciada de modo importante pela presença dos canais de Cl^- (ver adiante).

Uma forma alternativa para expressar o potencial de membrana é a **equação de Hodgkin-Katz**, cujo exemplo abaixo aplica-se a uma membrana permeável a Na^+ , K^+ e Cl^- .

$$V_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{P_{\text{Na}} C_{\text{Na}}^1 + P_{\text{K}} C_{\text{K}}^1 + P_{\text{Cl}} C_{\text{Cl}}^2}{P_{\text{Na}} C_{\text{Na}}^2 + P_{\text{K}} C_{\text{K}}^2 + P_{\text{Cl}} C_{\text{Cl}}^1} \quad (5.9)$$

Na Equação 5.9, os termos P_i são as permeabilidades da membrana aos íons i , e C_i são as concentrações iônicas nos lados 1 e 2 da membrana. A diferença entre as 2 Equações, 5.7 e 5.9, para o potencial de repouso, é que na Equação 5.9 a membrana é tratada como uma estrutura homogênea, onde não há vias específicas de passagem para os diferentes íons, enquanto na Equação 5.7 cada íon tem sua via de passagem própria. Evidentemente, como a membrana celular não é homogênea e contém vias específicas para os diferentes íons, a Equação 5.9 não deve ser aplicada para a membrana celular, embora produza resultados compatíveis com o modelo das condutâncias paralelas (Equação 5.7).

Forças moventes na situação estacionária

Com base no potencial de repouso calculado pela Equação 5.7 podemos analisar, comparativamente, as forças que agem no Na^+ e no K^+ . Nos canais de Na^+ os íons Na^+ estão submetidos a dois tipos de forças: uma força de natureza elétrica, resultante da diferença de potencial elétrico através do canal ($F_{\text{elét.}} = 84,2159 \text{ mV}$ no exemplo) e uma força difusional resultante da diferença de concentração do íon ($F_{\text{dif.}} = 68,165 \text{ mV}$ no exemplo). A $F_{\text{elét.}}$ é igual ao potencial de membrana (V_m) e a $F_{\text{dif.}}$, expressa em voltagem, é igual ao potencial de equilíbrio do íon (E_{Na}).

Como mostrado na Figura 3.9A do Capítulo 3, as duas forças agentes no Na^+ apontam para o citoplasma e, portanto, somam-se em valor absoluto, resultando numa força movente para o sódio, dada por:

$$FM_{(\text{Na})} = +84,2159 + 68,165 = 152,381 \text{ mV (para dentro)}$$

Nos canais de K^+ (Figura 3.9B) temos: $F_{\text{elét.}} = 84,2159 \text{ mV}$ orientada para dentro e $F_{\text{dif.}} = 91,835 \text{ mV}$ orientada para fora. A força movente no potássio será, portanto:

$$FM_{(\text{K})} = +84,2159 + (-91,835) = 7,619 \text{ mV (para fora)}$$

As duas últimas equações mostram que os íons Na^+ estão submetidos a uma força movente (152,381 mV) 20 vezes maior que aquela agente nos íons K^+ (7,619 mV). No entanto, como $G_{\text{K}} = 20 \times G_{\text{Na}}$, seus fluxos e correntes elétricas associadas são idênticos. Com base no valor de E_m calculado para nossa célula-modelo, podemos também

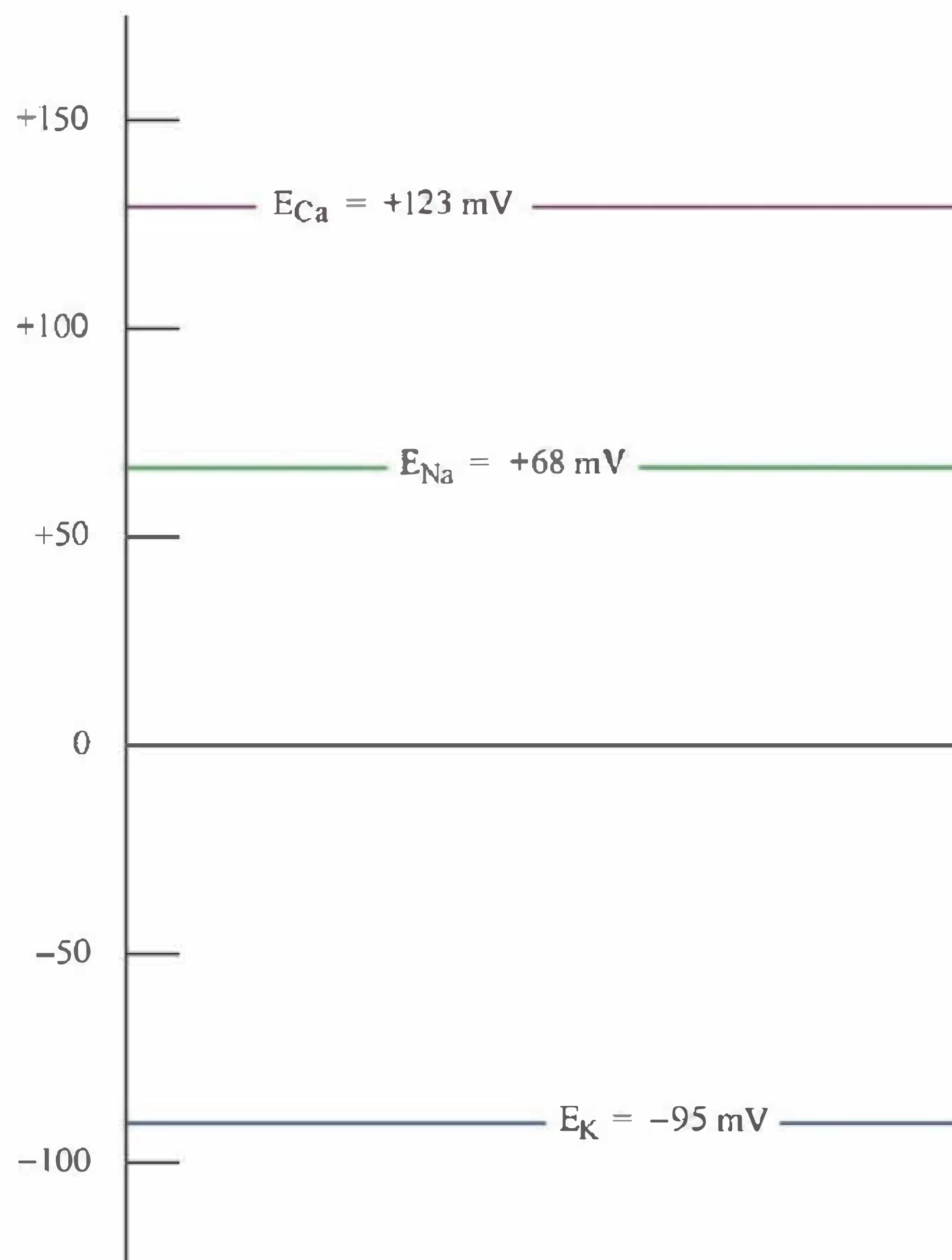


Fig. 5.4 Vários potenciais de equilíbrio comparados com o potencial de membrana. V_m é mais próximo de E_K .

obter as correntes de Na^+ e de K^+ fluindo através da membrana.

Assim:

$$I_{\text{Na}} = G_{\text{Na}} \times FM_{(\text{Na})} = (20 \times 10^{-12} \text{ Siemens}) \times (0,152381 \text{ Volt}) = 3,0476 \times 10^{-12} \text{ A} = 3,0476 \text{ pA}$$

$$I_{\text{K}} = G_{\text{K}} \times FM_{(\text{K})} = (400 \times 10^{-12} \text{ Siemens}) \times (0,007619 \text{ Volt}) = 3,0476 \times 10^{-12} \text{ A} = 3,0476 \text{ pA}$$

(Equações da força movente)

CIRCUITO ELÉTRICO EQUIVALENTE DA CÉLULA COM OS CANAIS DE Na^+ E K^+

Na célula em repouso ocorre, portanto, uma circulação contínua de cargas elétricas através da membrana com os íons Na^+ entrando e os íons K^+ saindo através de seus respectivos canais. As concentrações iônicas no citoplasma são mantidas à custa de um balanço das ações de bombas, transportadores e canais iônicos de vazamento, cujos detalhes não nos interessam nesta discussão. A Figura 5.3B representa o circuito elétrico equivalente da membrana de uma célula que contém, na membrana, canais de Na^+ e K^+ .

O potencial de repouso (E_m), obtido através da Equação 5.7, pode também ser obtido por meio do circuito elétrico equivalente da Figura 5.3B. O primeiro passo é o cálculo da corrente que circula na membrana. Vamos usar aqui as

condutâncias da membrana aos íons Na^+ e K^+ , que são, respectivamente, $G_{\text{Na}} = 20 \text{ pS}$ e $G_{\text{K}} = 400 \text{ pS}$. As resistências R_{Na} e R_{K} são, respectivamente, $R_{\text{Na}} = 1/G_{\text{Na}} = 5 \times 10^{10}$ e $R_{\text{K}} = 1/G_{\text{K}} = 2,5 \times 10^9 \text{ ohm}$. Observe que todos os elementos estão num circuito fechado e as duas baterias são orientadas no sentido anti-horário e, portanto, somam-se. Desta maneira, a corrente circulante é dada por:

$$i_{\text{circ}} = \frac{E_{\text{Na}} + E_{\text{K}}}{R_{\text{Na}} + R_{\text{K}}} = \frac{0,068165 + 0,091835}{5 \times 10^{10} + 2,5 \times 10^9} = \frac{0,160}{5,25 \times 10^{10}} = 3,0476 \times 10^{-12} \text{ A} = 3,0476 \text{ pA}$$

O valor da corrente obtida da equação acima (3,0476 picoAmp) é o mesmo que obtivemos a partir das equações das forças moventes (Equações 5.6A e 5.6B), usando o modelo biológico. No modelo usando circuito elétrico, no entanto, não existe a força difusional e isto mostra por que não podemos misturar os dois raciocínios.

O potencial de repouso pode ser facilmente obtido a partir do circuito equivalente, e é idêntico à variação de potencial através de cada perna do circuito:

$$E_m = E_{\text{Na}} - R_{\text{Na}} \times i \text{ (perna do Na)}$$

$$E_m = E_{\text{K}} - R_{\text{K}} \times i \text{ (perna do K)}$$

Para verificar, façamos a viagem partindo do EC até o citoplasma. Entrando na célula pela via dos canais de Na^+ temos:

Pelo ramo do Na^+ :

$$V_m = V_{\text{ic}} - V_{\text{ec}} = E_{\text{Na}} - R_{\text{Na}} \times i$$

$$V_m = 0,068165 - (5 \times 10^{10} \times 3,0476 \times 10^{-12}) = 0,068165 - 0,15238 = -0,084215 \text{ Volt}$$

$$\text{Entrando pelo ramo do canal de } \text{K}^+: V_m = V_{\text{ic}} - V_{\text{ec}} = -0,091835 + (2,5 \times 10^9 \times 3,0476 \times 10^{-12}) = -0,091835 + 0,007619 = -0,084216 \text{ Volt}$$

Percebemos que, ao penetrar na célula, passando pelos circuitos equivalentes dos canais de Na ou de K, vamos chegar, obviamente, ao mesmo potencial citoplasmático que nada mais é que o potencial de membrana.

PERTURBAÇÕES DO POTENCIAL DE MEMBRANA E A RESPOSTA DA CÉLULA

Em condições fisiológicas, as células recebem perturbações elétricas na forma de correntes, voltagens, mediadores químicos que abrem ou fecham canais iônicos, pressão, temperatura, luz etc. O modo pelo qual a célula reage às perturbações de potencial elétrico depende do tipo de célula e da perturbação. As células não-excitáveis, de modo geral, respondem a essas perturbações de modo graduado, proporcional à intensidade da perturbação e não-propagado. Por outro lado, nas células excitáveis, as perturbações de potencial geram respostas elétricas e químicas muito variadas. As técnicas eletrofisiológicas modernas permitem modificar o potencial de membrana e estudar a resposta da célula. Muitos parâmetros podem ser obtidos da análise dessas respostas. Portanto, tão importante quanto compreender a gênese do potencial de repouso é entender como a célula reage às perturbações deste potencial.

Quando uma célula é perturbada eletricamente, seja por imposição de uma voltagem ou de uma corrente, podemos separar a resposta em duas fases: uma fase transiente inicial, rápida, e uma fase estacionária, final, lenta.

Observe a célula representada na Figura 5.5. A membrana pode ser penetrada por um microeletrodo/pipeta injetor de corrente. Vamos supor que a pipeta esteja conectada a uma fonte de corrente e injete cargas positivas no citoplasma.

Ao iniciar-se a injeção de cargas positivas, estas neutralizam uma parte do excesso de cargas negativas presente no citoplasma, tornando menos negativo o potencial de membrana. Este fenômeno constitui a **despolarização da membrana**.

No entanto, as cargas positivas injetadas na célula pela pipeta não permanecem todas no citoplasma e, portanto, não são todas usadas na neutralização do excesso de cargas negativas da célula. Uma parte das cargas positivas injetadas pela pipeta vaza para o EC através das vias de vazamento disponíveis que são os canais iônicos presentes na membrana. Qual fração das cargas injetadas permanece no citoplasma e qual fração vaza para o EC? Estas frações variam com a fase temporal do processo. Na fase bem inicial, a maior proporção das cargas injetadas acumula-se no citoplasma, enquanto na fase estacionária a corrente injetada é igual à corrente de vazamento.

Usando o modelo elétrico (circuito elétrico equivalente) que foi descrito com base na Figura 5.3B e C, a membrana é representada por um circuito que consiste em dois ramos condutivos (canais de Na^+ e canais de K^+) em paralelo com um capacitor. Os dois ramos condutivos da Figura 5.3B e C podem ser reduzidos a um único conjunto E—R, onde E_m é o potencial de repouso e R_m a resistência total da membrana. E_m é obtido a partir da Equação 5.7 e coincide com V_m calculado para a condição de *steady-state*. R_m é a soma em paralelo de R_{Na} com R_{K} :

$$E_m = \frac{E_{\text{Na}}G_{\text{Na}} + E_{\text{K}}G_{\text{K}}}{G_{\text{Na}} + G_{\text{K}}} \quad R_m = \frac{R_{\text{Na}} \times R_{\text{K}}}{R_{\text{Na}} + R_{\text{K}}} \quad (5.10)$$

$$1/R_m = 1/R_{\text{Na}} + 1/R_{\text{K}} \text{ ou } G_m = G_{\text{Na}} + G_{\text{K}}$$

No caso acima, as resistências R_{Na} e R_{K} somam-se em paralelo porque a corrente injetada pela pipeta pode, alternativamente, passar pelas duas vias. O **circuito reduzido** é representado na Figura 5.3C ou na Figura 5.6.

No circuito reduzido da Figura 5.6 vamos também colocar um capacitor em paralelo, que representa a capacitância elétrica da membrana. Na membrana em repouso, não perturbada eletricamente, não há passagem de corrente pelo circuito e a voltagem total é mantida, pela bateria E_m , no valor de $E_m = -84,2159 \text{ mV}$ (potencial de repouso).

Nota: Repetimos que este é um exemplo muito particular e em cada célula esses valores numéricos são diferentes.

Observe que, no modelo elétrico, a micropipeta injetora de corrente aparece como uma **fonte de corrente**. Ao ser ligada a fonte de corrente no circuito da Figura 5.6, a corrente divide-se em duas partes: uma parte dirige-se para o capacitor, descarregando-o parcialmente, e outra parte atravessa a perna E_m — R_m saindo da célula. A fração da cor-

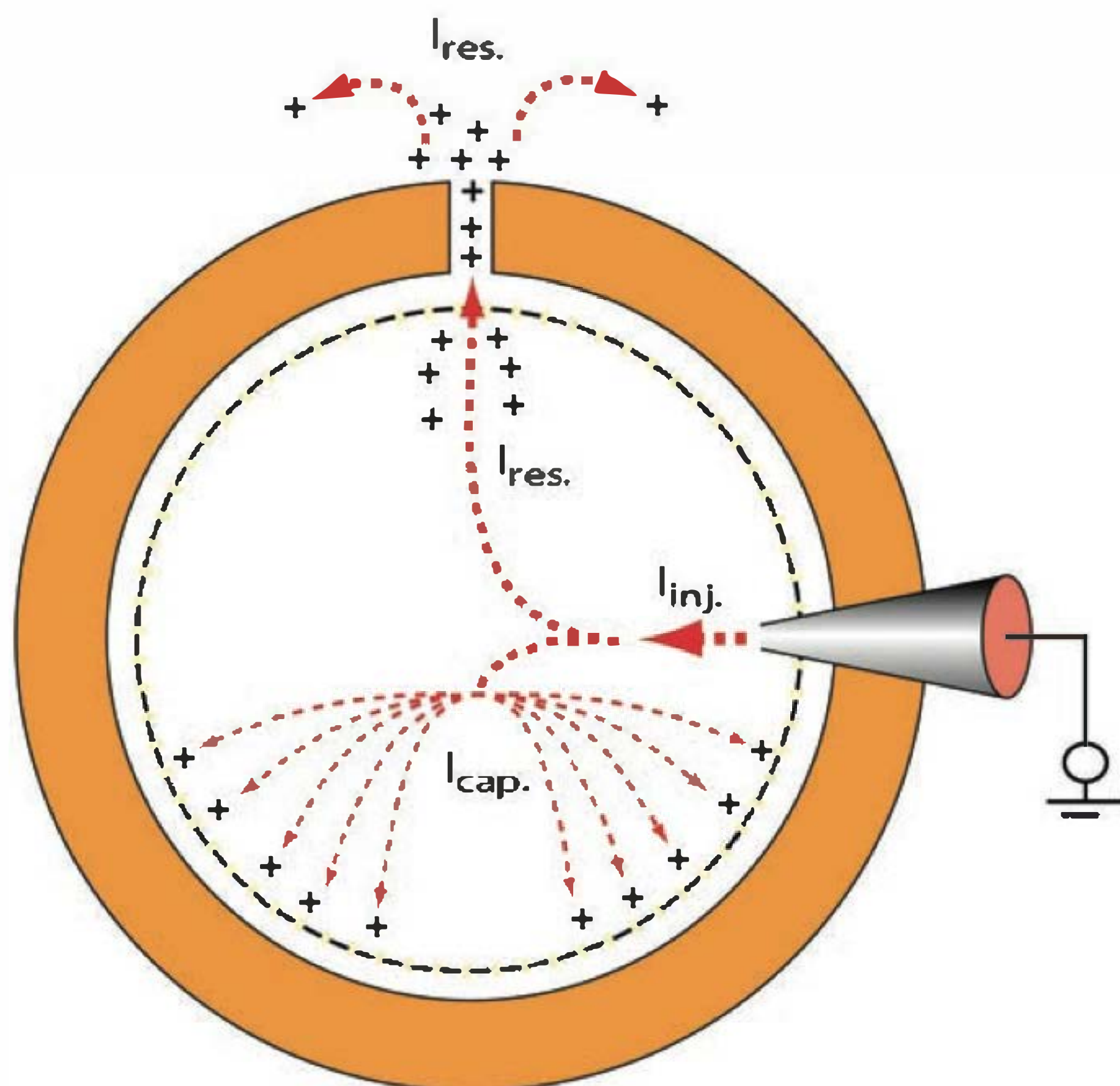


Fig. 5.5 Injeção de cargas. Esquema mostrando o que ocorre durante a injeção de cargas no citoplasma. Ver texto.

rente que passa por $E_m - R_m$ vai polarizar a resistência R_m com uma voltagem dada pela lei de Ohm: $\Delta V_{R_m} = R_m \times i_{res.}$. Para tornar nossa descrição mais realista, vamos trabalhar com os valores numéricos utilizados para as resistências

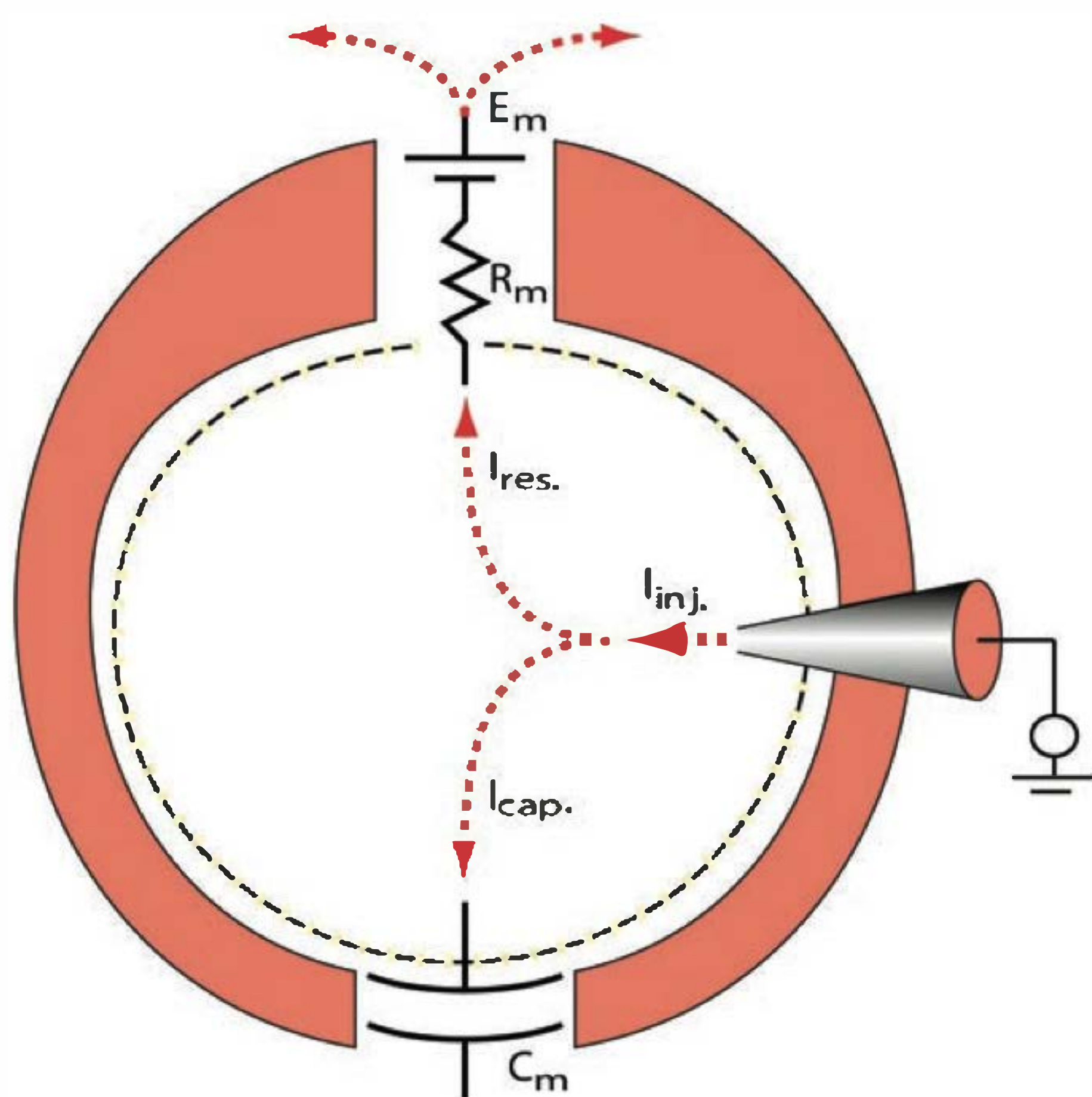


Fig. 5.6 Injeção de carga por micropipeta, no circuito equivalente. As cargas injetadas dividem-se ao se acumular uma parte no citoplasma (em C_m) e outra parte sair para o EC, passando através da membrana.

dos canais de Na e K. Primeiramente temos de determinar R_m :

$$R_m = \frac{1}{G_m} = \frac{1}{G_{Na} + G_K} = \frac{1}{(20 \times 10^{-12}) + (400 \times 10^{-12})} = 2,381 \times 10^9 \text{ ohm}$$

Vamos agora ajustar a fonte de corrente, que alimenta a micropipeta, para o valor de 12,6 picoAmpères.

Inicialmente (no instante zero + Δt muito pequeno), a corrente injetada no citoplasma é totalmente drenada pelo capacitor porque não há ainda diferença entre V_m e E_m e, portanto, a corrente através da perna $E_m - R_m$ é nula. À medida que V_m vai ficando menos negativo que E_m , parte da corrente vai sendo veiculada para a perna $E_m - R_m$. Esta corrente, por atravessar a resistência R_m , recebe o nome de **corrente resistiva** ($i_{res.}$) porque, efetivamente, passa através da membrana. Por onde passa esta corrente? Ela passa por todas as vias possíveis mas, principalmente, pelos canais iônicos. Mais especificamente, a corrente resistiva, passando por $E_m - R_m$, é dada por:

$$i_{res.} = \frac{V_m - E_m}{R_m} \quad (5.11)$$

Por sua vez, o fluxo das cargas positivas provenientes da pipeta que se acumulam no citoplasma, descarregando o capacitor, constitui a **corrente capacitiva**, que não atravessa efetivamente a membrana, pois apenas acumula-se nas "placas do capacitor", ou seja, nas interfaces interna e externa da membrana. A corrente capacitiva é dada por:

$$i_{cap.} = \frac{dQ}{dt} = C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (5.12)$$

À medida que o capacitor vai se descarregando e a diferença $E_m - V_m$ aumentando, a corrente capacitiva diminui de intensidade ao mesmo tempo que a corrente resistiva aumenta de intensidade, uma vez que a soma delas é constante. Em qualquer momento, a soma das duas correntes ($i_{res.}$ e $i_{cap.}$) é igual à corrente injetada pela pipeta.

$$i_{inj.} = i_{res.} + i_{cap.} = \frac{(V_m - E_m)}{R_m} + C_m \frac{dV_m}{dt} \quad (5.13)$$

A equação acima é uma equação diferencial cuja solução é o potencial de membrana como função do tempo:

$$V_m(t) = V_m(0) - i_{inj.} \times R_m \left\{ 1 - \exp\left(-\frac{t}{RC}\right) \right\} \quad (5.14)$$

A **função exponencial**, cujo gráfico está na Figura 5.7, mostra a evolução do potencial de membrana em resposta a um pulso quadrado de corrente.

Na situação estacionária ($t = \infty$), toda a corrente injetada pela pipeta passa através da perna $E_m - R_m$ do circuito, e a queda ôhmica em R_m é igual a $i_{inj.} \times R_m = (12,6 \times 10^{-12}) \times (2,381 \times 10^9) = 30 \text{ mV}$.

Portanto, enquanto a pipeta injetar cargas (+), a membrana será mantida numa despolarização de 30 mV e a um potencial constante de:

$$V_m = E_m - 30 \text{ mV} = -84,2159 - (-30) = -54,2159 \text{ mV}.$$

Daqui, percebe-se que a injeção contínua de corrente no citoplasma mantém a membrana num estado continuamente despolarizado.

O produto $R_m \times C_m$ na Equação 5.14 é a **constante de tempo** da membrana e equivale ao tempo necessário para que V_m atinja 63,2% da sua variação total, que é $\Delta V = i_{inj} \times R_m$. Nas células excitáveis, a constante de tempo determina como os sinais elétricos da célula imbricam-se no tempo, o que é fundamental para o processamento da informação na forma de pulsos elétricos e permite que ocorra o fenômeno da **somação temporal** (ver Neurofisiologia).

Percebe-se, do visto anteriormente, que a injeção de corrente elétrica na célula é uma maneira eficiente de provocar a despolarização da membrana.

PERTURBAÇÕES DE POTENCIAL INDUZIDAS POR ABERTURAS DE CANAIS IÔNICOS

Quando um canal iônico se abre, os íons seletivos tendem a mover-se para dentro ou para fora da célula, **de acordo com suas forças moventes**. Esta movimentação iônica gera correntes que alteram a quantidade de cargas livres no citoplasma e, portanto, modificam V_m .

Canais catiônicos. Exemplos:

a) Canais de K^+ do nervo com $E_K = -90\text{ mV}$ e $E_m = -70$. E_m é positivo em relação a E_K . A força motriz nos íons K^+ é para fora da célula. Neste caso, na abertura do canal, os íons K^+ saem da célula, gerando déficit de cargas positivas no citoplasma, e ocorre a hiperpolarização da membrana.

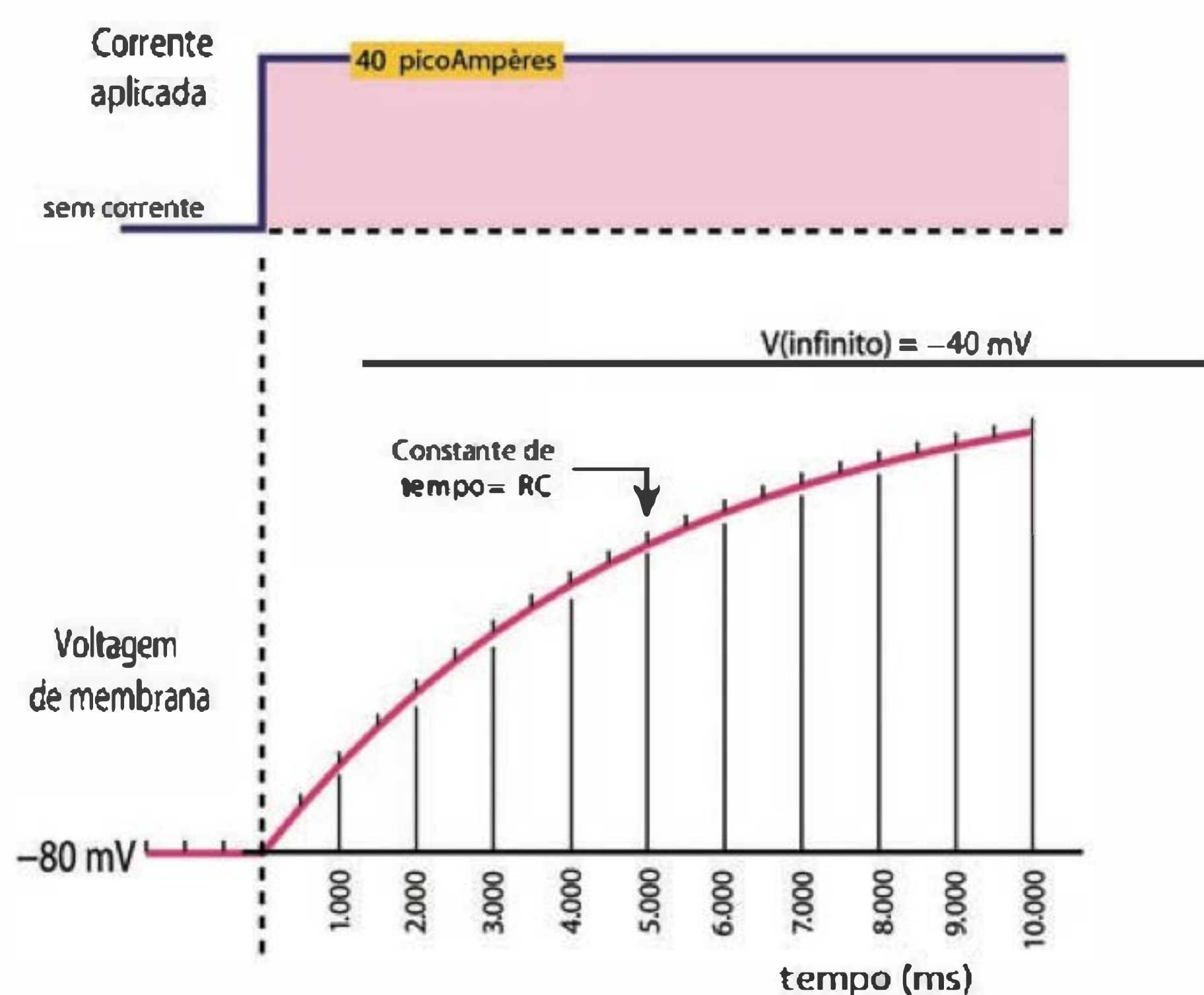


Gráfico da função exponencial

$$V(t) = V(o) - i_{inj} \cdot R [1 - \exp(-t / RC)]$$

$R = 1\text{ gigaOhm}$
 $C = 5\text{ nanoFarad}$
 $RC = 5.000\text{ ms}$

Fig. 5.7 Gráfico da função exponencial.

b) Canal de Na^+ com $E_{Na} = +75\text{ mV}$ e $E_m = -70\text{ mV}$. E_m é negativo em relação a E_{Na} e a força motriz nos íons Na^+ é para dentro. Neste caso, na abertura do canal, os íons Na^+ entram pelo canal e despolarizam a membrana.

Na propagação do PA no nervo, a região ativa de uma fibra despolariza a região vizinha, levando-a ao limiar de excitação. Neste caso, a região ativa funciona como uma fonte de corrente natural e pode ser comparada a uma pipeta injetando cargas positivas no interior da célula. Na propagação do PA na fibra muscular cardíaca, a célula ativada despolariza a célula vizinha através de correntes fluindo pelas *gap-junctions*.

Canais aniônicos. Exemplos:

O exemplo mais importante é dos canais de Cl^- .

Vamos supor que $E_m = -70$ e $E_{Cl} = -90\text{ mV}$. E_m é positivo em relação a E_{Cl} e, portanto, a força motriz no Cl^- é para dentro. A abertura de canais de Cl^- vai permitir entrada de íons Cl^- que vão levar V_m para mais próximo de E_{Cl} , hiperpolarizando a membrana.

Ao descrever o papel dos canais iônicos na gênese do potencial de membrana, focalizamos nossa atenção nos canais de Na^+ e de K^+ . Outros canais iônicos foram omitidos de modo a facilitar o entendimento. Os canais de Cl^- , por exemplo, contribuem de modo importante para a condutância da membrana, na maioria das células. A influência dos canais de Cl^- no potencial de membrana fica mais evidente no decorrer das perturbações de potencial. Vamos supor que, na mesma célula descrita anteriormente, existam agora canais de Cl^- com uma condutância conjunta de 200 pS. Não tendo (usualmente) transporte ativo, o Cl^- equilibra-se através da membrana, sendo $E_{Cl} = E_m$. Desta forma, usualmente, os íons Cl^- não contribuem para E_m . Se incluirmos a contribuição do Cl^- , a condutância da membrana será:

$$G_m = G_{Na} + G_K + G_{Cl} = (20 + 400 + 200) \text{ pS} = 620 \text{ pS}$$

Donde obtemos: $R_m = 1,613 \times 10^9\text{ ohm}$

Injetando na célula a mesma corrente de 12,6 pA, a despolarização será:

$$\Delta V_m = R_m \times i_{inj} = (1,613 \times 10^9) \times (12,6 \times 10^{-12}) = 20,32\text{ mV}$$

Na célula sem canais de Cl^- , havíamos obtido, para o mesmo pulso de corrente, $\Delta V_m = 30\text{ mV}$. Desta maneira, os canais de Cl^- têm, entre outras funções, uma ação de **estabilização** de V_m . Quando a célula é despolarizada fisiologicamente por uma sinapse excitatória, por exemplo, a abertura simultânea de canais de Cl^- ativados por uma sinapse inibitória adjacente causa uma inibição da despolarização ou da excitação, a chamada **ação de shunt** da inibição.

MODELOS HIDRÁULICOS DOS FENÔMENOS ELÉTRICOS NA MEMBRANA

Como vimos antes, o uso de modelos ou análogos é tradicional no ensino e na pesquisa em eletrofisiologia. No análogo elétrico, o conjunto de canais e o componente

isolante da membrana são representados por elementos de circuito elétrico, como baterias, resistências e capacitores. Embora bastante difundidos e eficientes, os circuitos elétricos equivalentes podem tornar-se complexos. Nestes casos, os **modelos hidráulicos** são úteis. A Figura 5.8A ilustra o modelo hidráulico para o potencial de repouso.

O modelo consiste em dois reservatórios cilíndricos, conectados entre si. Um reservatório, que denominaremos E_m , está conectado a um outro reservatório, V_m , por meio de um tubo cuja resistência hidráulica é R_m . No reservatório E_m , o nível líquido (também designado por E_m) representa o potencial de repouso da célula e é mantido fixo por um sistema automático, abaixo do nível zero (o nível zero pode ser considerado, por exemplo, o nível do mar).

No reservatório V_m , o nível da água (que também é designado por V_m) é variável e representa o potencial de membrana. Na situação de repouso, o nível V_m é igual ao nível E_m , pois estes níveis equilibram-se através do tubo R_m (Figura 5.8A).

Assim, as analogias com a célula são as seguintes:

- ◆ O nível E_m equivale ao potencial de repouso, constante, que na célula é mantido fixo por canais e bombas
- ◆ O nível V_m equivale ao potencial de membrana, variável
- ◆ O tubo R_m equivale à resistência elétrica da membrana, R_m

◆ A área (A) da seção do reservatório V_m equivale à capacitância elétrica da membrana, C_m

◆ O volume de água contido no reservatório V_m ($= A \times V_m$) é proporcional à quantidade de carga em excesso no citoplasma ($Q = C_m \times V_m$)

◆ O fluxo de água através do tubo R_m equivale à corrente resistiva ($i_{res.}$) ou seja, a corrente que flui através da membrana

◆ A taxa temporal de aumento de volume de água em V_m ($= A \times dV_m/dt$) equivale à corrente capacitiva ($i_{cap.}$)

◆ O fluxo de água injetado no reservatório V_m pela torneira equivale à corrente injetada pela micropipeta ($I_{inj.}$)

A injeção de cargas elétricas no citoplasma corresponde à abertura da torneira T sobre o reservatório V_m (Figura 5.8B). Esta torneira está fechada ou aberta. Na torneira aberta o fluxo de água é constante e igual a $I_{inj.}$, enquanto na torneira fechada o fluxo de água é zero.

O nível arbitrário zero serve como referência para os níveis de água. Vamos supor que, no repouso, $V_m = E_m = -70$ metros, ou seja, 70 metros abaixo do nível zero. Abrindo-se a torneira num instante considerado inicial ou zero, o reservatório V_m começa a encher e seu nível eleva-se acima de E_m . O desnível de água ($V_m - E_m$) gera uma diferença de pressão que move a água do reservatório V_m para o E_m , com um fluxo igual a:

$$i_{res.} = \frac{(V_m - E_m)}{R_m}$$

Uma parte da água injetada no reservatório V_m é armazenada neste reservatório, elevando o nível num ritmo igual a: $i_{cap.} = A (dV_m/dt)$, onde A = área da base do reservatório V_m . Com o aumento do desnível ($V_m - E_m$) o fluxo de água através do tubo R_m ($i_{res.}$) vai aumentando, até que se iguale a $I_{inj.}$. Neste momento, o nível V_m estaciona porque o fluxo de água sendo lançado em V_m pela torneira aberta é igual ao fluxo de água que sai de V_m para E_m através do tubo R_m ($= i_{res.}$). Esta situação estacionária pode permanecer indefinidamente enquanto a torneira estiver aberta e corresponde a uma despolarização estacionária da membrana da célula, neste exemplo, a uma diminuição da negatividade do nível do reservatório V_m (fica menos negativo).

ESTUDO DO TRANSIENTE APÓS A ABERTURA DA TORNEIRA

Como a água é conservada, em qualquer momento, o fluxo de água injetado pela torneira no reservatório V_m é igual à soma do fluxo resistivo (fluxo de vazamento de água do reservatório V_m para E_m) com o fluxo capacitivo (o fluxo que se acumula no reservatório V_m). Na forma de uma equação isto equivale a:

$$\begin{array}{ccccc} I_{inj.} & = & \frac{(V_m - E_m)}{R_m} & + & A \times \frac{dV_m}{dt} \\ \downarrow & & \downarrow & & \downarrow \\ \text{corrente} & & \text{corrente} & & \text{corrente} \\ \text{injetada} & & \text{resistiva} & & \text{capacitiva} \end{array} \quad (5.15)$$

A Equação 5.15 é uma equação diferencial cuja solução dá V_m em função de tempo:

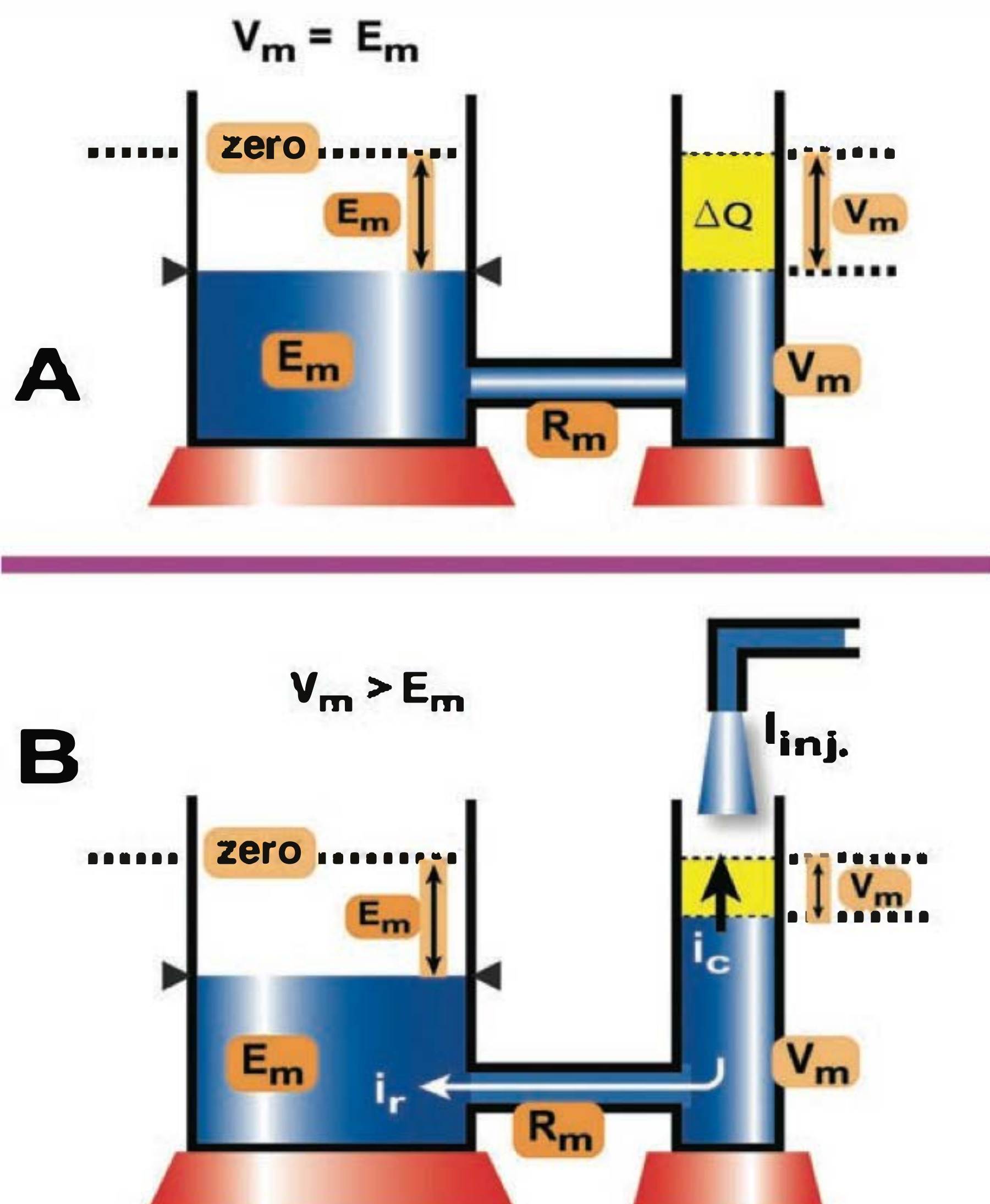


Fig. 5.8 (A) Modelo hidráulico da célula em repouso (não perturbada). (B) Modelo hidráulico da célula perturbada por uma injeção de cargas no citoplasma.

$$V_m(t) = V_m(o) - (I_{inj} \times R_m) \times \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{RA}\right)\right) \quad (5.16)$$

Se a torneira permanece aberta, em $t = \text{infinito}$, $V_m = V_{(o)} - I_{inj} R_m$. Quando a torneira é fechada, o nível V_m volta, exponencialmente, para o valor E_m .

EFEITO DAS CONDUTÂNCIAS RELATIVAS DE Na^+ E K^+ NO POTENCIAL DE REPOUSO E NO PA

O potencial de repouso, a cada instante, é, como vimos, a média geométrica dos potenciais de equilíbrio dos diferentes íons que possuem canais na membrana, sendo os pesos as condutâncias da membrana a cada tipo de íon. Na condição de repouso, a membrana tem baixa condutância ao Na^+ e alta condutância ao K^+ . Quando a condutância da membrana a um determinado íon X aumenta, o potencial de repouso da célula aproxima-se do potencial de equilíbrio do íon X , ou E_X . Por exemplo, quando os canais de Na do nervo são ativados pela despolarização da membrana, G_{Na} pode aumentar muito, sendo até 25 vezes maior que G_K durante o potencial de ação. Neste caso, V_m aproxima-se de E_{Na} e se afasta de E_K . A Equação 5.7 permite calcular o valor teórico de V_m no pico do PA, na condição onde $G_{\text{Na}} = 25G_K$. Usando os valores de distribuição IC/EC do Na e K , temos:

$$V_m^{\text{pico}} = \frac{(E_{\text{Na}}G_{\text{Na}} + E_KG_K)}{G_{\text{Na}} + G_K} = \frac{68,165 \times (-91,835 \times 1)}{21 + 1} = +62,011 \text{ mV}$$

Na prática, este valor de pico não é atingido, pois os mecanismos de repolarização têm início antes.

APLICAÇÃO: ELETROGÊNESE EM EPITÉLIOS

Os epitélios transportadores fornecem excelentes exemplos do jogo de correntes e potenciais elétricos em um sistema de membranas biológicas. A estrutura fundamental de um epitélio transportador típico está representada na Figura 5.9, que poderia ser um túbulo coletor renal de mamífero. Neste esquema, altamente simplificado, vários detalhes são omitidos para simplificar a análise.

As células dispõem-se em uma única camada e são unidas por junções de alta resistência elétrica, as *tight-junctions* (t.j.). A presença de t.j. cria um isolamento elétrico entre o meio que banha a m. apical (luz tubular) e o meio que banha a m. basolateral (interstício). Dependendo do grau de fechamento da t.j., este isolamento elétrico pode ser maior ou menor. Quando um epitélio forma uma monocamada de células, as membranas apical e basolateral ficam eletricamente em série, ou seja, a corrente elétrica que atravessa a m. apical tem de atravessar também a m. basolateral. Vamos analisar um exemplo hipotético em que a membrana apical é seletiva ao sódio, por meio de canais de Na^+ , e a m.b.l. é seletiva ao potássio, graças a canais seletivos ao potássio. Além disso, vamos supor a existência de uma bomba Na-K eletroneutra (a bomba real não é) na m.b.l. Se este túbulo for perfundido por duas soluções idênticas de um Ringer contendo $[\text{Na}^+] = 140$, $[\text{K}^+] = 5$, $[\text{Cl}^-] = 145$ mmolar, as células vão adquirir con-

centrações estacionárias de Na^+ e K^+ diferentes do banho, graças à ação da bomba Na-K na m.b.l. e aos vazamentos nos canais. Vamos supor que as concentrações intracelulares se estabilizem em: $[\text{Na}] = 10$ e $[\text{K}] = 140$ mM. Além disso, vamos supor que o citoplasma seja eletricamente negativo em relação aos banhos luminal e b.l. Portanto, ao nível da m. apical, o íon Na^+ é submetido a uma força difusional (sentido luz \rightarrow citoplasma) e uma força elétrica no mesmo sentido. Na m.b.l. o K^+ é submetido a uma força difusional no sentido célula \rightarrow interstício, e uma força elétrica no sentido interstício \rightarrow célula. Além disso, o K^+ é bombeado pela bomba Na-K na m.b.l., de volta à célula. A composição Na-K na célula mantém-se ao longo do tempo, pois os ritmos de bombeamento e de vazamento se ajustam.

As t.j., embora criem um selo de isolamento elétrico entre a luz tubular e o interstício, permitem certa passagem de corrente. Este fato pode ser observado no esquema da Figura 5.9, onde o vazamento de corrente nas t.j. define um circuito elétrico fechado em que a corrente gerada pelas duas baterias E_{Na} e E_K move-se da luz para o interstício, mas volta por luz tubular (meio 1), vazando através de R_{shunt} . Ou seja, quando o epitélio está em "repouso", a corrente apenas circula pelo epitélio, mas não gera um transporte de cargas entre os dois lados. Quando o epitélio tubular é deixado estabilizar-se espontaneamente, desenvolve-se uma DP entre a luz tubular e o interstício, a chamada **DP transepitelial**. Neste caso, a corrente transepitelial é zero e apenas ocorre uma circulação de corrente no epitélio. Esta corrente circulante não pode ser medida porque, como vimos, não transporta cargas entre os dois banhos.

GÊNESE DA DP TRANSEPITELIAL (OU TRANSTUBULAR)

Para descrever a gênese da DP neste sistema, vamos analisar o túbulo renal isolado e perfundido numa câmara separando o meio luminal do intersticial (Figura 5.9).

Na membrana luminal (apical) (seletiva ao Na^+ mas não ao K^+), a diferença de concentração de Na entre a luz e o citoplasma gera um potencial de Nernst, $E_{\text{Na}} = 0,0258 \ln(140/10) = 68,0876$ mV. Na membrana basolateral (seletiva ao K^+ mas não ao Na^+), a DP gerada pela distribuição de K é dada por: $E_K = 0,0258 \ln(140/5) = 85,971$ mV.

Se as junções entre as células tivessem infinita resistência elétrica, o conjunto das membranas apicais e basolaterais manteria uma DP transepitelial igual à soma $E_{\text{Na}} + E_K = 68,0876 + 85,971 = 154,0586$ mV ("luz negativa") e não haveria fluxo de corrente vazando entre a luz e o interstício. No entanto, na situação real, as junções intercelulares permitem passagem de cargas elétricas e, portanto, a FEM gerada pelas baterias E_{Na} e E_K vaza pela resistência de *shunt* (R_{shunt}) que equivale à resistência elétrica conjunta das *tight-junctions*.

Vamos supor que G_{Na} apical seja igual a 20 pS ($R_{\text{Na}} = 5 \times 10^{10}$ ohm), e G_K na m.b.l. seja 200 pS ($R_K = 5 \times 10^9$ ohm) e $G_{\text{shunt}} = 25$ pS ($R_{\text{shunt}} = 40 \times 10^9$ ohm). Observe que as duas baterias E_{Na} e E_K movem a corrente no sentido horário, forçando a passagem de cargas através das resistências R_{Na} , R_K e R_{shunt} . Portanto, no circuito fechado que compreende as baterias e as resistências, a corrente circulante (Figura 5.9) será:

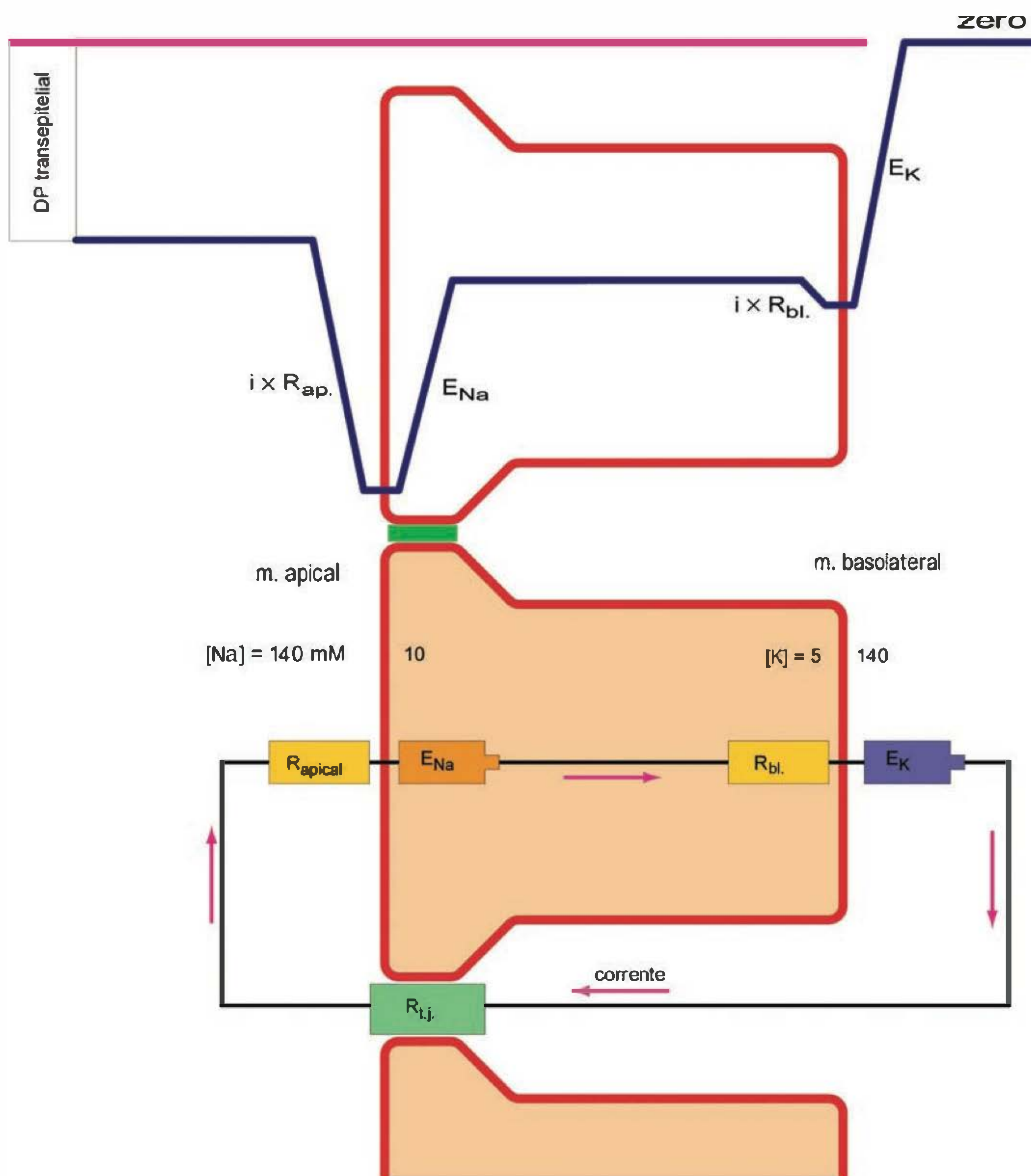


Fig. 5.9 Epitélio transportador. Gênese da DP transepitelial.

$$i = \frac{E_{Na} + E_K}{R_{Na} + R_K + R_{shunt}} = \frac{(68,0876 \times 10^{-3}) + (85,971 \times 10^{-3})}{(5 \times 10^{10}) + (5 \times 10^9) + (40 \times 10^9)} = 1,6216 \times 10^{-12} \text{ A}$$

A DP transepitelial é idêntica à DP através de R_{shunt} e será:

$$DP_{trans} = R_{shunt} \times i = (40 \times 10^9) \times (1,6216 \times 10^{-12}) = 64,864 \text{ mV}$$

com o lado intersticial positivo em relação à luz tubular. No exemplo acima atribuímos à t.j. uma alta resistência, simulando um epitélio do tipo *tight* ou fechado eletricamente (mais parecido com o túbulo coletor). No entanto, se a resistência das t.j. for baixa (t. proximal, por exemplo), a DP transepitelial será muito menor e teremos o epitélio

do tipo *leaky*, como o túbulo proximal. Por exemplo, se fizermos $R_{shunt} = 4 \times 10^9 \text{ ohm}$ (ou seja, 10 vezes menor), então a DP_{trans} calculada pelas duas equações anteriores, será igual a $V_2 - V_1 = 10,44 \text{ mV}$.

DEGRAUS DE VOLTAGEM NAS MEMBRANAS APICAL E BASOLATERAL

Nas membranas apical e b.l., as quedas de voltagem serão, em cada membrana, dadas pela soma de uma FEM com uma queda ôhmica de voltagem:

$$DP_{apical} = E_{Na} - R_{Na} \times i = (68,0876 \times 10^{-3}) - (5 \times 10^{10} \times 1,6216 \times 10^{-12}) = 68,0876 \text{ mV} - 81,08 \text{ mV} = -12,99 \text{ mV}$$

Ou seja, o citoplasma é 12,99 mV mais negativo que a luz (meio 1).

Na membrana basolateral temos:

$DP_{\text{basolateral}} = E_K - R_K \times i = 85,971 \text{ mV} - (5 \times 10^9 \times 1,6216 \times 10^{-12}) = 85,971 \text{ mV} - 8,108 \text{ mV} = 77,863 \text{ mV}$ com o citoplasma negativo em relação ao meio 2 (interstício).

O perfil de potencial através do epitélio pode ser determinado partindo do meio 2 (interstício) e caminhando em direção à luz tubular (meio 1). Partindo do meio 2 (que está terrado a um potencial zero) temos 1 degrau negativo de 77,863 mV na m.b.l. e um degrau positivo de 12,99 mV na m. apical. Portanto, partindo de um potencial zero no meio 2, terminamos a um potencial negativo de 64,873 mV na luz. Isto significa que a luz tubular está a um potencial negativo de 64,873 mV em relação ao sangue do animal que banha a face externa da m.b.l. Esta é a **DP transepitelial**, neste caso, mais conhecida como **DP transtubular**.

GÊNESE DA CORRENTE DE CURTO-CIRCUITO NO EPITÉLIO

Fixando em zero a voltagem transepitelial, a DP através de R_{shunt} será zero e, portanto, toda a corrente gerada pelas baterias E_{Na} e E_K passará da luz para o interstício atravessando as membranas apical e b.l., em série. A corrente através de R_{shunt} será nula. Como a DP transepitelial é igual a zero, a corrente atravessando o epitélio recebe o nome de corrente de curto-circuito (CCC). Que íons transportam esta corrente de curto-circuito e qual o valor desta corrente no exemplo de epitélio tubular?

Na m. apical a corrente é transportada pelo Na^+ . Na m.b.l. a situação é um pouco mais complicada. Temos aqui a bomba Na-K e canais de K^+ . No entanto, a entrada de íons K na célula, mediada pela bomba, é anulada pelo vazamento de K^+ através dos canais de K na m.b.l., que saem da célula para o meio 2. Portanto, os íons K^+ apenas circulam na m.b.l., não gerando nem transporte transepitelial de K^+ nem corrente. Assim, na m.b.l. sobra apenas um fluxo de Na^+ mediado pela bomba, no sentido célula para o meio 2. Este fluxo é idêntico ao influxo de Na^+ entrando na célula através da m. apical. Desta maneira, a CCC corresponde a um fluxo **transepitelial** de Na^+ . A corrente elétrica associada ao fluxo de Na^+ é:

$$CCC = J_{\text{Na}} \times F \quad (5.17)$$

onde J_{Na} é o fluxo de transepitelial de Na^+ . Isto foi confirmado por Ussing, na década de 1950, medindo, simultaneamente, a CCC e o fluxo resultante de Na^+ por meio de radioisótopos de Na e usando como modelo experimental o epitélio da pele de anfíbio. O cálculo ou estimativa teórica da CCC oferece um excelente exercício para a compreensão da gênese de potenciais e correntes no epitélio. Usando o circuito elétrico equivalente ao epitélio (Figura 5.9), observamos que a CCC é gerada por duas baterias em série (E_{Na} e E_K) e passa por duas resistências em série (R_{Na} e R_K). Desprezando, neste exemplo, a bomba Na-K, a CCC é dada por:

Nota: Novamente vamos considerar um túbulo renal fictício, onde existem apenas os sistemas de transporte mencionados acima. No túbulo natural a análise é muito mais complicada, mas os elementos essenciais são descritos aqui.

$$CCC = \frac{E_{\text{Na}} + E_K}{R_{\text{Na}} + R_K} = \frac{(68,0876 + 85,971) \times 10^{-3}}{(5 \times 10^{10}) + (5 \times 10^9)} = 2,801 \times 10^{-12} \text{ Ampère} \quad (5.18)$$

Por outro lado, analisando ao nível dos canais iônicos, temos:

Na membrana apical a corrente de Na é dada por:

$$i_{\text{Na}} = G_{\text{Na}}(V_m - E_{\text{Na}})$$

Na m.b.l. a corrente de potássio é:

$$i_K = G_K(V_m - E_K)$$

Estas duas correntes são iguais entre si e iguais a CCC:

$$i_{\text{Na}} = i_K = CCC \\ G_{\text{Na}}(V_m - E_{\text{Na}}) = G_K(V_m - E_K)$$

donde obtemos o potencial citoplasmático como:

$$V_m = \frac{E_{\text{Na}}G_{\text{Na}} + E_KG_K}{G_{\text{Na}} + G_K} = \frac{(68,0876 \times 1) + (-85,971 \times 10)}{11} = 71,966 \text{ mV}$$

As correntes i_{Na} e i_K podem agora ser calculadas usando as equações da eletrodifusão:

$$i_{\text{Na}} = G_{\text{Na}}(V_m - E_{\text{Na}}) = (20 \times 10^{-12})(-71,966 \times 10^{-3} - 68,0876 \times 10^{-3}) = 2,801 \times 10^{-12} \text{ A}$$

$$i_K = G_K(V_m - E_K) = (200 \times 10^{-12})(-71,966 \times 10^{-3} - (-85,971 \times 10^{-3})) = 2,801 \times 10^{-12}$$

Na condição de curto-circuito, o perfil de potencial é simétrico sendo, portanto, iguais os dois degraus de potencial.

A TÉCNICA DE VOLTAGE-CLAMP E A CORRENTE DE CURTO-CIRCUITO

A eletrofisiologia avançou consideravelmente após a introdução da técnica de *voltage-clamp*, por Cole, na década de 1930. Esta técnica permite manter fixo o potencial de membrana e medir as correntes iônicas associadas à movimentação dos íons na membrana. No VC de 4 eletrodos, esquematizado na Figura 5.10, o potencial de membrana é medido por meio de 1 par de eletrodos. Um segundo par de eletrodos serve para injetar corrente no citoplasma.

No VC manual, o experimentador ajusta o valor de corrente injetada de modo que o potencial de membrana mantenha-se no valor desejado, denominado V_{clamp} . Como isto é feito?

Vimos que uma injeção de corrente aplicada no citoplasma por meio de uma micropipeta pode despolarizar ou hiperpolarizar a membrana em relação à voltagem de repouso. Se o potencial de membrana for monitorado por meio de outra micropipeta, como mostrado na Figura 5.10, é possível ajustar o valor da corrente injetada de modo a manter V_m num dado valor, desejado pelo experimentador. O potencial V_m , em *steady-state*, consiste sempre na soma do potencial de repouso (E_m) com a queda ôhmica

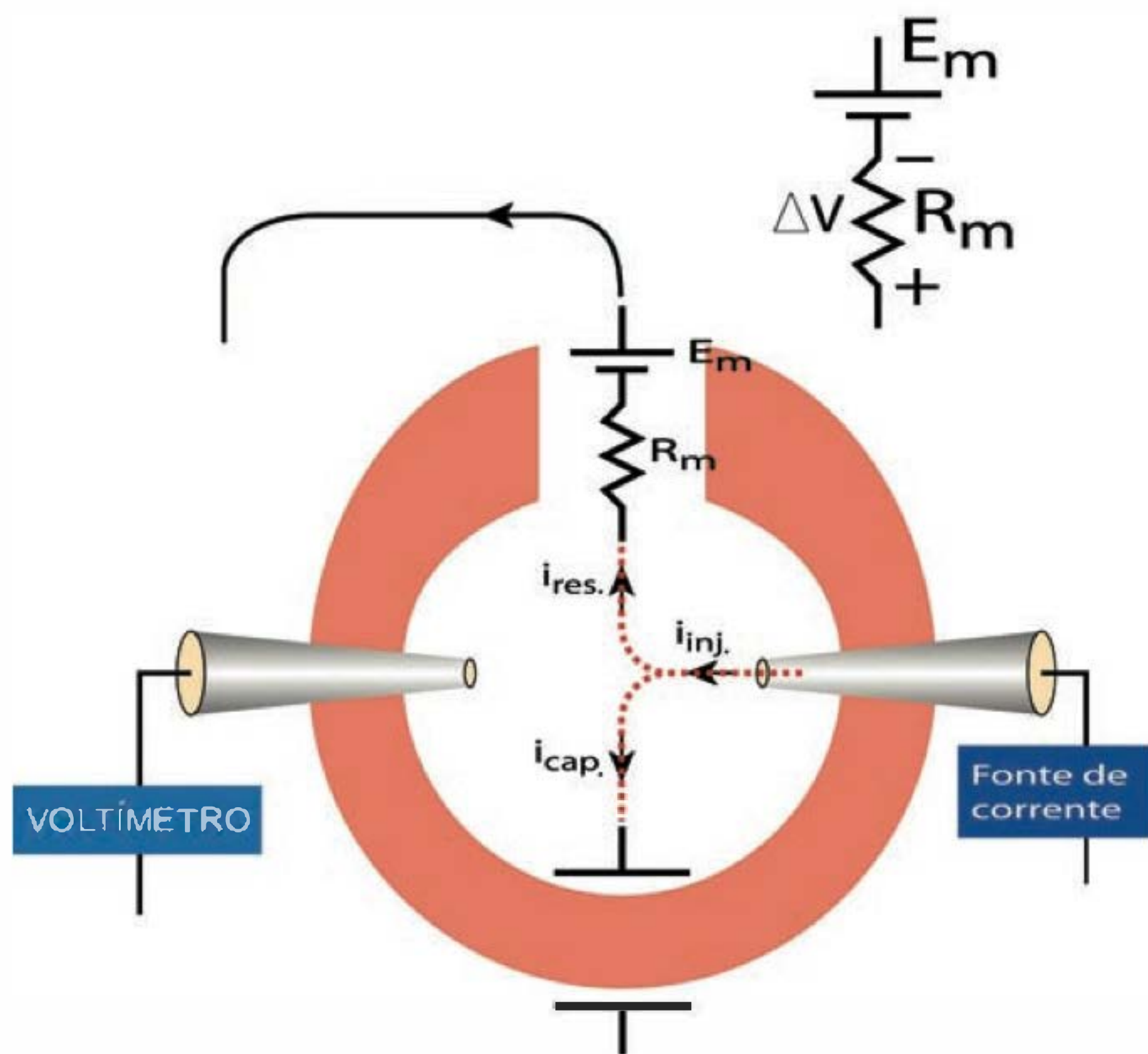


Fig. 5.10 Voltage-clamp manual, de 4 eletrodos.

ao longo da resistência R_m da membrana. Assim, de modo geral, temos que:

$$V_m = E_m + \Delta V_{R_m} \quad (5.19)$$

onde ΔV_{R_m} é a queda ôhmica através da resistência da membrana e é dada por:

$$\Delta V_{R_m} = R_m \times I_{inj.} \quad (5.20A)$$

Nota: Na condição estacionária não é necessário considerar a capacitância da membrana.

Desta maneira, podemos expressar o potencial de membrana, em *steady-state*, como:

$$V_m = E_m + \Delta V_{R_m} = E_m + R_m \times I_{inj.} \quad (5.20B)$$

Quando não há corrente passando através da membrana (ou seja, $I_{inj.} = 0$), ΔV_{R_m} é igual a zero, e tem-se que $V_m = E_m$. Mas, se uma corrente constante é injetada pela pipeta e sai através da membrana, então a queda ΔV_{R_m} é diferente de zero e V_m é dado pela Equação 5.19 ou 5.20B. O processo de ajuste ou fixação da voltagem de membrana num valor predeterminado é conhecido como **fixação de voltagem** ou **voltage-clamp**. Como mostra a Equação 5.20B, ajustando-se a corrente $I_{inj.}$, o potencial V_m pode ser fixado ou mantido no valor desejado pelo experimentador.

Voltage-clamp manual

O *voltage-clamp* de 4 eletrodos, manual, é o mais didático. Consiste em 2 eletrodos que monitoram a voltagem e 2 eletrodos que aplicam a corrente (Figura 5.10). Neste circuito, a corrente aplicada através da resistência R_m gera uma DP através de R_m que soma-se à FEM da bateria E_m . A relação entre a corrente aplicada e a voltagem de clampamento é dada por:

$$V_{clamp} = E_m - I_{inj.} \times R_m \quad (5.21)$$

O experimentador pode ajustar manualmente a corrente aplicada ($I_{inj.}$) até que a voltagem através da membrana atinja o valor desejado.

No VC automático, a fixação de voltagem é feita por um circuito eletrônico muito rápido e sensível.

Neste caso, a fixação pode ser também feita durante os transientes.

A TÉCNICA DO PATCH-CLAMP

A técnica de *patch-clamp* (PC), idealizada entre as décadas de 1970 e 1980, permitiu grande avanço no entendimento da função dos canais iônicos. A técnica de PC é conceitualmente simples: consiste em isolar eletricamente uma pequena área da membrana celular (o *patch*), aplicar voltagens através da região definida pelo *patch* e medir as correntes associadas. Portanto, temos, na técnica de PC, quatro ingredientes ou vantagens fundamentais: o **selo elétrico**, o **patch com área pequena**, a **sensibilidade** da medida e a **rapidez de resposta**. Estas vantagens tornam o PC uma ferramenta poderosa para a medida de pequeníssimas correntes, da ordem de fração de pA.

O **selo elétrico** é obtido pela aposição da ponta da pipeta com a superfície da membrana com auxílio de uma pressão negativa, obtida por sucção na pipeta. Como a ponta é polida por aquecimento e ajusta-se com grande intimidade à superfície externa da membrana, a resistência elétrica do selo é muito alta (na faixa dos vários gigaohms) e, portanto, é conhecido também como *gigaseal*. A pequeníssima área do *patch* é obtida graças ao uso de uma ponta muito fina na micropipeta, tipicamente 0,1-3 micrômetros. As vantagens da área pequena são duas: monitora um pequeno número de canais, idealmente 1 único canal, e resulta numa grande resistência elétrica e baixa capacitância intrínsecas da membrana. Finalmente, a **sensibilidade** de detecção é conseguida por meio da combinação de dois fatores: um nível muito baixo de ruído intrínseco da preparação e uma grande sensibilidade do instrumento de medida, o **amplificador de patch-clamp** (APC). Desta maneira, o índice sinal/ruído é muito favorável. Além disso, a pequena área tem uma capacitância elétrica pequena que (associada a alta resistência) funciona como um filtro elétrico cortando altas frequências. Uma característica adicional do método de PC é a rapidez de resposta, o que permite detectar eventos como abertura e fechamento de canais rápidos, por exemplo, *flickering*.

No modo *cell-attached* ou no modo *excised-patch*, os mais convencionais na análise de canais unitários, o sistema de PC pode detectar e medir correntes unitárias de menos de 1 picoAmpère.

Patch-clamp usando VC de 2 eletrodos: conversor corrente-voltagem

No *voltage-clamp* de 2 eletrodos usa-se o mesmo par de eletrodos para medir a voltagem e para passar a corrente. Uma montagem bastante usual com 2 eletrodos é o **conversor corrente-voltagem**, cujo esquema básico está representado na Figura 5.11.

Este circuito é a base do amplificador de *patch-clamp*. O VC de 2 eletrodos é usado quando as correntes são de pequena magnitude e não geram quedas ôhmicas impor-

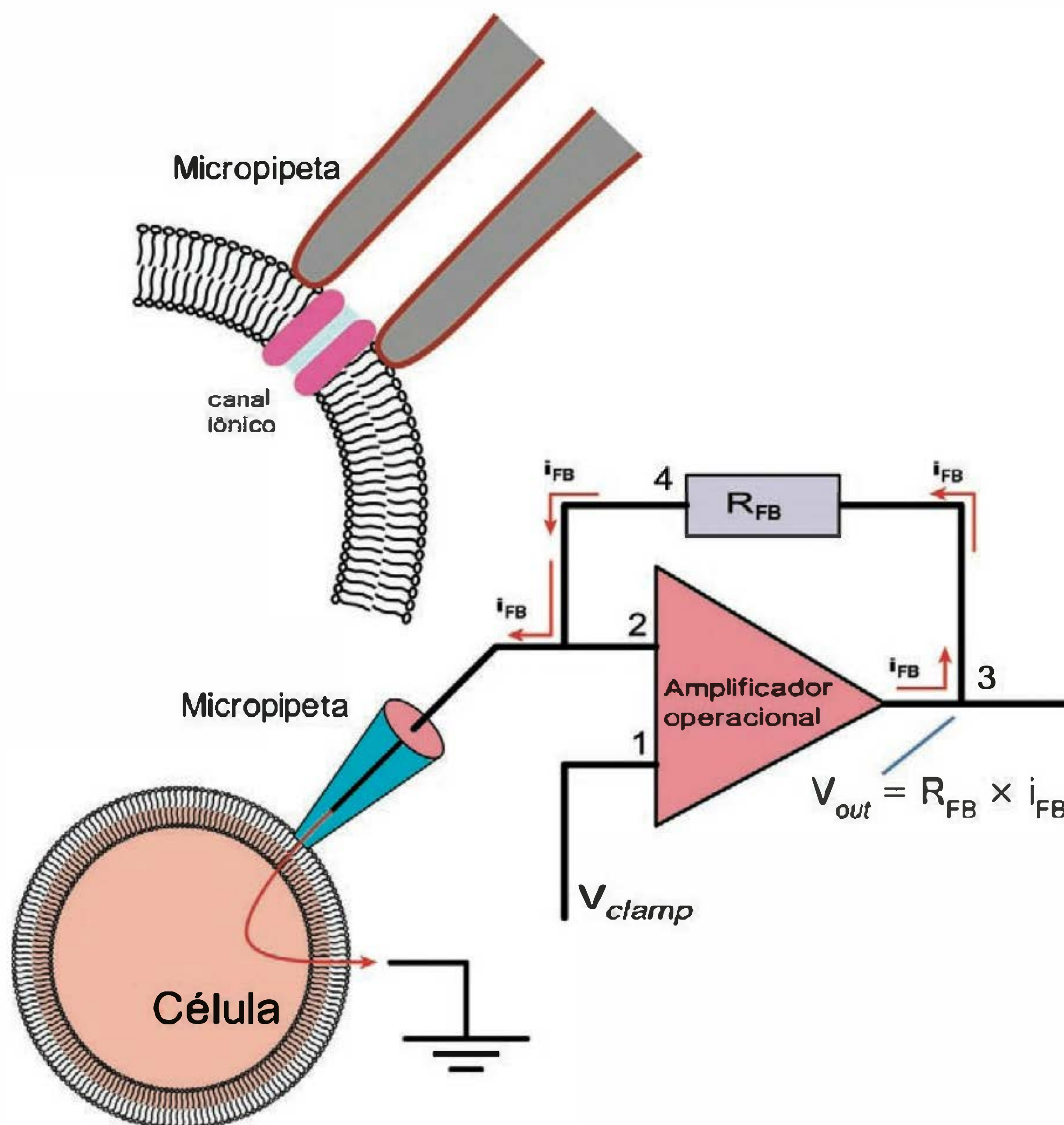


Fig. 5.11 Técnica de patch-clamp usando VC de 2 eletrodos.

tantes nas resistências de acesso ou efeitos de polarização nos eletrodos metálicos.

O funcionamento do conversor corrente-voltagem depende de um dispositivo eletrônico, conhecido como **amplificador operacional**, que é capaz de manter os pontos 1 e 2 num mesmo potencial, injetando uma corrente através da alça de retroalimentação (ou de *feedback*). Ao aplicar uma voltagem de comando (V_{clamp}) no ponto 1, o ponto 2 é forçado (pelo amplificador) a manter a mesma voltagem e, para tal, o amplificador injeta uma corrente (i_{FB}) que passa pela resistência de *feedback*, gerando, através desta resistência, uma queda ôhmica igual a $\Delta V_{FB} = R_{FB} \times i_{FB}$. A queda ôhmica através da R_{FB} é lida como uma voltagem de saída ou V_{out} . A voltagem de saída é dada, portanto, por: $V_{out} = i_{FB} \times R_{FB}$. Como i_{FB} drena para a terra passando pela membrana, temos que $i_m = i_{FB}$ e, portanto, $i_m = V_{out}/R_{FB}$.

O uso dos nomes de **VC de 2 eletrodos** e **conversor corrente-voltagem** confunde a verdadeira finalidade deste importante dispositivo. O que se deseja normalmente é medir a corrente passando através de uma membrana, mantida a uma DP fixa. Medindo a corrente e conhecendo a voltagem, pode-se determinar a resistência elétrica da membrana. Assim, este dispositivo executa 3 funções: fixação da voltagem, medida de correntes muito pequenas e medida de resistências muito grandes.

Vamos supor que temos uma membrana cuja resistência é muito alta (5 gigaohms) e que se deseja medir esta resistência.

Usando o conversor corrente-voltagem, este problema é resolvido do seguinte modo: nossa membrana vai ser conectada ao VC e aplica-se um pulso de 100 mV no terminal 1. O amplificador vai manter "a todo custo" o potencial do ponto 2 igual ao potencial do ponto 1. Para tal, ele injeta uma corrente i_{FB} através da alça de *feedback*, fazendo com que o ponto 2 mantenha-se num potencial constante, igual ao potencial do ponto 1. A corrente i_{FB} vai passar pela resistência de *feedback* e pela membrana, drenando finalmente para a terra. No entanto, ao passar por R_{FB} , a corrente i_{FB} vai polarizá-la com uma voltagem (V_{out}) igual ao produto:

$$V_{out} = R_{FB} \times i_{FB}$$

Aqui entra em cena um recurso poderoso do instrumento: a resistência R_{FB} (no nosso exemplo $R_{FB} = 10$ gigaohm) pode ser muito grande, permitindo que uma pequeníssima corrente seja transformada numa voltagem razoavelmente grande. Além disso, o terminal onde é gerada V_{out} tem uma impedância muito baixa, ou seja, a voltagem não é "consumida" ou drenada pelo instrumento que a mede.

Quando aplicamos 100 mV no ponto 1, o ponto 2 imediatamente adquire esta mesma voltagem e as cargas injetadas fluem para a terra, passando através da membrana. A corrente através da membrana será:

$$i_m = V_{\text{clamp}} / R_m = (100 \times 10^{-3}) / (5 \times 10^9) = 20 \times 10^{-12} \text{ A}$$

O ponto 2 perde cargas através da membrana no ritmo temporal i_m . No entanto, o amplificador injeta no ponto 2 exatamente a mesma quantidade de cargas que flui por segundo através da membrana. Esta injeção de cargas constitui a corrente de *feedback* (i_{FB}) e se dá a partir de V_{out} passando por R_{FB} .

Portanto:

$$V_{\text{out}} = R_{\text{FB}} \times i_{\text{FB}} = (10 \times 10^9) \times (20 \times 10^{-12}) \\ = 0,2 \text{ Volt} = 200 \text{ mV}$$

$$i_{\text{membrana}} = i_{\text{FB}} = V_{\text{out}} / R_{\text{FB}} = 2 \times 10^{-11} \text{ A} = 20 \text{ pA}$$

Desta forma, a corrente através da membrana é determinada. Conhecendo a voltagem aplicada através da membrana (100 mV), a resistência da membrana é determinada:

$$R_m = (100 \times 10^{-3}) / (20 \times 10^{-12}) = 5 \times 10^9 \text{ ohm}$$

DISTRIBUIÇÃO DE CARGAS

Como o potencial de membrana é definido normalmente como o potencial elétrico citoplasmático, existe uma preocupação usual dos estudantes com respeito à voltagem (ou potencial) do meio EC.

Na verdade, o parâmetro elétrico relevante para a função da membrana não é o potencial elétrico em um ou outro lado da membrana, mas a diferença de potencial elétrico através da membrana. Num animal aterrado, o meio EC tem potencial zero e a DP através da membrana ($V_{\text{célula}} - V_{\text{EC}}$) coincide com o potencial intracelular, V_m .

Na Figura 5.12 tem-se um esquema de uma célula com o citoplasma negativo. Observe que, junto à superfície interna da membrana, existe um excesso de cargas negativas e, junto à superfície externa, um excesso de cargas positivas. Vamos examinar o potencial elétrico no EC, nas vizinhanças da membrana. Como o meio EC está em equilíbrio, e é um meio condutor, por definição o potencial elétrico é o mesmo em todas as regiões e igual a zero (animal aterrado). Junto à face externa da membrana, o potencial também é zero, a despeito de haver, neste local, um excesso de cargas positivas. É que nesta região, nosso *probe* de potencial está sentindo a influência do campo elétrico gerado pelo excesso de cargas positivas no lado de fora da célula e do campo elétrico gerado pela camada negativa do outro lado da membrana, dentro da célula. Esta soma é igual a zero. Examinemos, agora, o potencial no interior da célula, no citoplasma. Também, neste caso, o potencial é o mesmo em todos os pontos, pois há equilíbrio. Junto à face interna da membrana, no entanto, temos um excesso de cargas negativas o que, por si, faria com que o potencial ficasse negativo. No entanto, à medida que o *probe* se aproxima desta região, vindo do interior do citoplasma, (região 1 da Figura 5.12) o *probe* começa a sentir também o efeito das cargas positivas da região 2 fora da célula, e a soma resulta num potencial negativo.

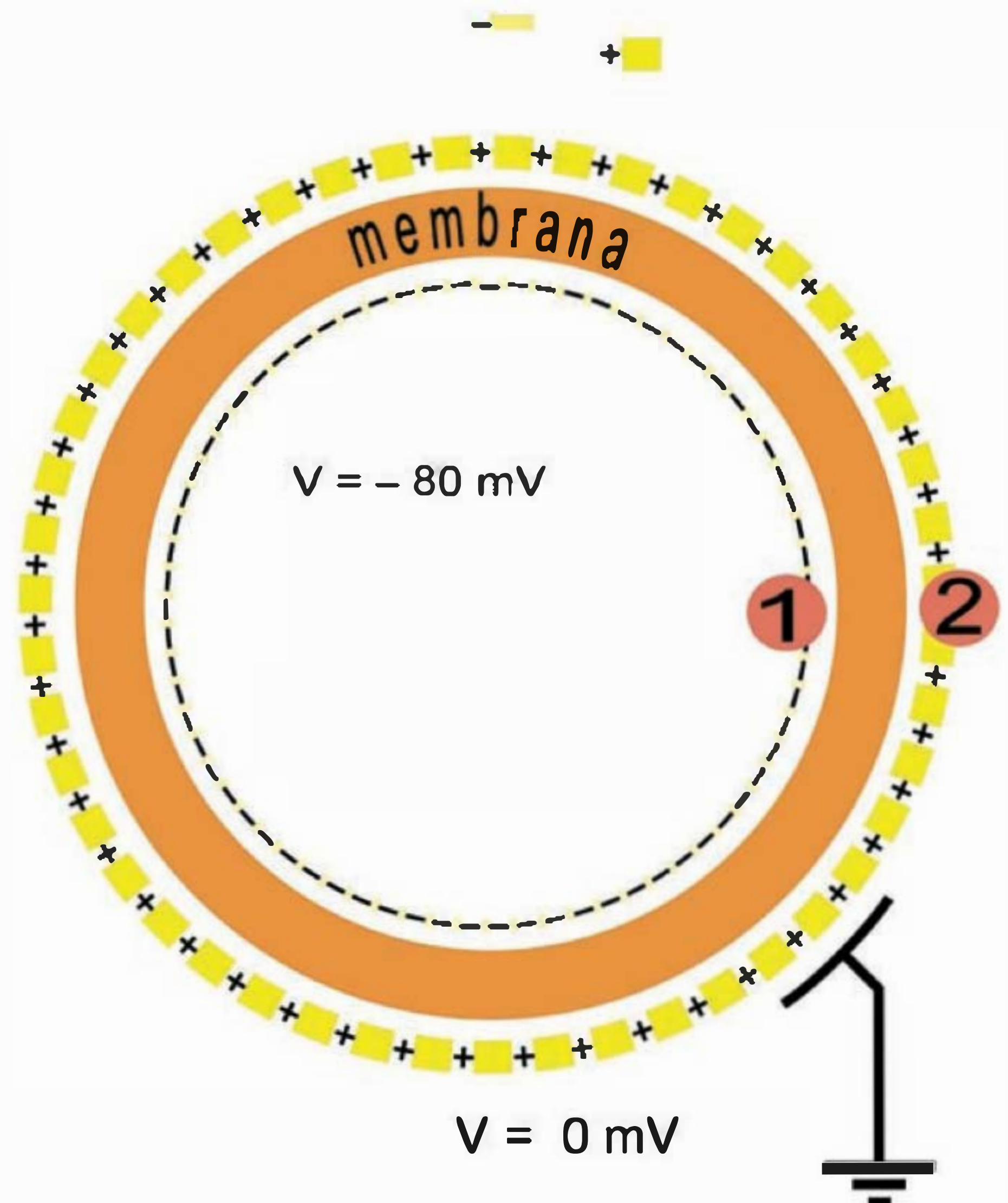


Fig. 5.12 Distribuição das cargas livres junto à membrana celular. O EC está aterrado e tem potencial elétrico constante e igual a zero. O meio IC tem potencial elétrico igual a -80 mV . Junto às interfaces interna e externa da membrana há excessos de carga livre. A combinação dos efeitos da camada negativa interna e da camada positiva externa produz os potenciais.

EQUILÍBRIO DE DONNAN E POTENCIAL DE DONNAN

Como vimos, a ação conjunta das bombas iônicas e canais íon-seletivos gera um potencial elétrico estável no citoplasma, o potencial de repouso. No entanto, um outro fenômeno contribui para a gênese do potencial de repouso, embora com menor importância. O citoplasma, de modo geral, tem uma composição interna bastante diferente do EC. Uma das diferenças mais importantes é a presença, no citoplasma, de moléculas protéicas de grande PM, dotadas de carga elétrica negativa e valência variável. Estas moléculas são, de modo geral, impermeantes na membrana celular e afetam de modo importante a distribuição de íons através da membrana, contribuindo para a negatividade elétrica do citoplasma.

Consideremos uma célula hipotética contendo, no citoplasma, NaCl a uma concentração de 90 mmol/L e um proteínato de Na^+ (Na^+P^-), com valência média de -1 , a uma concentração de 50 mmol/L, como mostra a Figura 5.13. Nesta célula hipotética não há outros sistemas de transporte.

Nota: Lembramos que este é apenas um modelo e que uma célula natural tem uma composição completamente

distinta. Tal simplificação se justifica tendo em conta que a explicação de Donnan para célula natural torna-se pouco didática em vista do grande número de variáveis, que levam a um problema matemático relativamente complexo.

Vamos supor que a membrana da célula hipotética, ilustrada na Figura 5.13, é permeável aos íons Na e Cl, porém impermeável ao ânion P^- .

As concentrações iônicas iniciais no interior da célula são:

$[Na^+] = 140 \Rightarrow$ sendo 90 mmoles como NaCl e 50 mmoles como Na^+P^-

$[Cl^-] = 90 \text{ mmol/L}$

$[P^-] = 50 \text{ mmol/L}$

Se a célula for rapidamente imersa em uma solução de NaCl 140 mmoles/L cria-se, imediatamente, uma condição de desequilíbrio iônico.

Os íons Cl^- estão mais concentrados no EC e vão migrar para o interior da célula, movidos por uma força difusional. Esta entrada de Cl^- cria uma frente de cargas negativas no IC e de cargas positivas no EC, gerando uma DP transmembrana que freia a entrada de Cl^- e favorece a entrada de íons Na^+ .

Desta forma, os íons Na^+ são “arrastados” eletricamente para dentro da célula pelo influxo dos íons Cl^- . O número de íons Na^+ entrando na célula tem de ser igual ao de íons Cl^- , de modo que a eletroneutralidade dos meios seja mantida. Portanto, o sistema evolui para uma condição de equilíbrio, na qual as concentrações de Na^+ e Cl^- na célula aumentam na mesma proporção. Vamos supor que este aumento seja x mmoles/L. Após atingido o equilíbrio, as concentrações finais de Na^+ e Cl^- na célula serão:

$$[Na^+]_{ic} \text{ final} = 140 + x \text{ (mmoles/L)}$$

$$[Cl^-]_{ic} \text{ final} = 90 + x \text{ (mmoles/L)}$$

Como os íons difusíveis estão em equilíbrio com uma mesma DP transmembrana, na condição final de equilíbrio, os íons difusíveis (Na e Cl) deverão manter uma razão de concentrações através da membrana que satisfaça a equação de Nernst:

$$\ln \frac{[Na]_{ic}}{[Na]_{ec}} = \ln \frac{[Cl]_{ec}}{[Cl]_{ic}} = DP \times \left(\frac{zF}{RT} \right)$$

donde se conclui que:

$$\frac{[Na]_{ic}}{[Na]_{ec}} = \frac{[Cl]_{ec}}{[Cl]_{ic}} \Rightarrow \text{razão de Donnan} \quad (5.22)$$

A razão entre as concentrações de íons difusíveis entre cada lado da membrana é a **razão de Donnan**, e é definida na Equação 5.22.

Aplicando os valores numéricos do exemplo precedente na equação da razão de Donnan (5.22), podemos calcular o valor da incógnita x :

$$(140 + x)(90 + x) = (140)(140)$$

ou

$$x^2 + 230x - 7.000 = 0$$

donde obtém-se

$$x = 27,22 \text{ mmoles/L}$$

Portanto, no equilíbrio, as concentrações de Na^+ e Cl^- no citoplasma serão (em mmoles/L): $[Na] = 140 + x = 167,22$ e $Cl = 90 + x = 117,22$.

A eletroneutralidade é verificada somando as concentrações de cátions e comparando com as concentrações de ânions:

$$[\text{Cátions}]_{ic} = [Na^+] = 167,22 \text{ mmol/L}$$

$$[\text{Ânions}]_{ic} = [Cl^-] + [P^-] = 117,22 + 50 = 167,22 \text{ mmol/L}$$

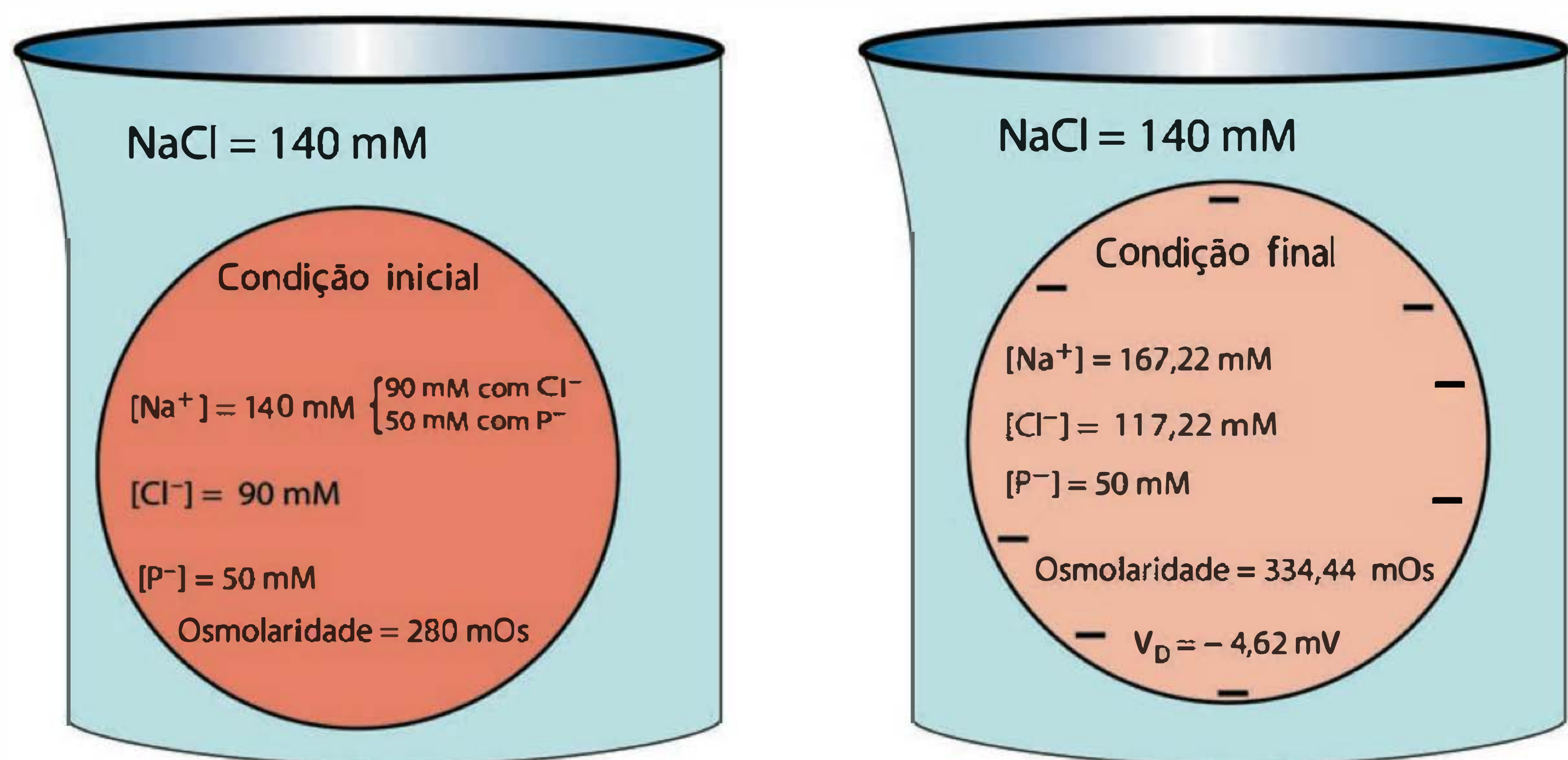


Fig. 5.13 Gênese do potencial de Donnan (explicação no texto).

As concentrações iônicas no meio EC não terão sofrido variação detectável, pois admitimos que o volume do banho é muito maior que o da célula. A DP gerada através da membrana pode ser calculada a partir das concentrações de equilíbrio dos íons permeantes, uma vez que é esta DP que mantém o equilíbrio destes íons.

$$V_{ic} - V_{ec} = \text{Potencial de Donnan} = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{[Na]_{ic}}{[Na]_{ec}} =$$

$$= 0,026 \times \ln \frac{167,22}{140} = -4,62 \text{ mV}$$

Na situação final, portanto, o meio IC adquire um potencial elétrico negativo em relação ao EC. Conclui-se que a presença de moléculas impermeantes com cargas negativas, confinadas ao citoplasma, cria uma assimetria de concentrações de íons e uma DP transmembrana. Esta redistribuição iônica recebe o nome de **fenômeno de Donnan** e sua condição estacionária é conhecida como **equilíbrio de Donnan**, embora este não seja um verdadeiro equilíbrio.

É interessante observar que a conservação de cargas e o princípio da eletroneutralidade são preservados no fenômeno de Donnan.

Um fato importante é que a osmolaridade não se conserva no fenômeno de Donnan. A osmolaridade inicial da célula é:

$$[Osmo]_{ic} \text{ inicial} = [Na^+] + [Cl^-] + [P^-] = 140 + 90 + 50 = 280 \text{ mOsmol/L}$$

A osmolaridade final no IC será:

$$[Osmo]_{ic} \text{ final} = [Na^+] + [Cl^-] + [P^-] = 167,22 + 117,22 + 50 = 334,44 \text{ mmoles/L}$$

Percebe-se que, ao final da movimentação de cargas, o citoplasma termina por adquirir um excesso de partículas osmoticamente ativas, que geram um gradiente osmótico favorável à entrada de água na célula.

Portanto, a não ser que o movimento de água seja interrompido por um excesso de pressão hidrostática no citoplasma, não haverá um verdadeiro equilíbrio. Na célula viva existem mecanismos de controle do volume e osmolaridade citoplasmática que mantêm rígido controle sobre a tendência de inchamento osmótico da célula. Quando a célula morre, estes mecanismos deixam de atuar e o edema celular se instala como um dos primeiros sinais de morte celular. O fenômeno de Donnan contribui para este inchamento.

As equações precedentes podem ser estendidas para casos mais gerais englobando mais tipos de íons permeantes e proteínas impermeantes com diferentes valências. A equação geral que dá a razão de Donnan (r_D) é:

$$r_{\text{Donnan}} = \frac{z[P^-]_{ic}}{[Cátions]_{ec} + [\hat{A}nions]_{ec}} + \sqrt{\frac{z[P^-]_{ic}}{[Cátions]_{ec} + [\hat{A}nions]_{ec}} + 1} \quad (5.23)$$

O potencial de Donnan (V_{Donnan}) é obtido a partir de:

$$V_{\text{Donnan}} = \frac{RT}{zF} \ln (r_{\text{Donnan}}) \quad (5.24)$$

LEITURA ADICIONAL

1. Boron W, Boulpaep E. *Medical Physiology*. Saunders, 2004.
2. Einstein A. *Investigations on the Theory of Brownian Movement*. Dover Publications, Inc. 1956. (Uma coletânea de trabalhos do início do século 20.)
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, 4th edition, 2000.
4. Procopio J. Hydraulic analogs as teaching tools for bioelectric potentials. *Advances in Physiology Education* 1994; 12:S65-S76. (*Am. J. of Physiol.*)
5. Shultz SG. *Basic Principles of Membrane Transport*. Cambridge: University Press, 1980.

CAPÍTULO 6

CANAIS IÔNICOS E ELETROGÊNESE NAS CÉLULAS EXCITÁVEIS

Paulo Sergio Lacerda Beirão

Potencial de ação
Mecanismo iônico do potencial de ação
Influxo de Ca^{2+}
Condução do potencial de ação
Canais iônicos
O *patch clamp*
Fisiologia molecular dos canais iônicos
Diversidade de canais iônicos
Canais tetraméricos ou pseudotetraméricos
Canais de K^+
Canais de Na^+
Canais de Ca^{2+}
Canais pentaméricos
Canais hexaméricos

POTENCIAL DE AÇÃO

A capacidade dos nervos de conduzi-rem com grande rapidez os sinais elétricos é de crucial importância para a sobrevivência das espécies. Este sinal elétrico é chamado de **potencial de ação (PA)**.

Se medirmos o potencial de uma célula excitável, veremos que ela exibe um potencial de repouso negativo (da ordem de -70 mV para neurônios e -95 mV para fibras musculares esqueléticas). Se injetarmos cargas negativas no seu interior a célula se hiperpolarizará, de acordo com as suas propriedades passivas, e analogamente se despolarizará com a injeção de cargas positivas. No entanto, na Figura 6.1 está mostrado também um fenômeno diferente, que só ocorre em células excitáveis: quando a despolarização é mais intensa, ocorre despolarização muito maior e transitória, com duração de 1 a 2 ms. Este fenômeno é o PA. Para que o PA ocorra é necessário que a despolarização alcance certo valor (que depende da célula em questão), o que é chamado de **limiar de excitabilidade**. Uma vez alcançado esse limiar, o PA resultante terá uma amplitude que não dependerá do estímulo inicial, ou seja, ele tem a característica de ser tudo-ou-nada.

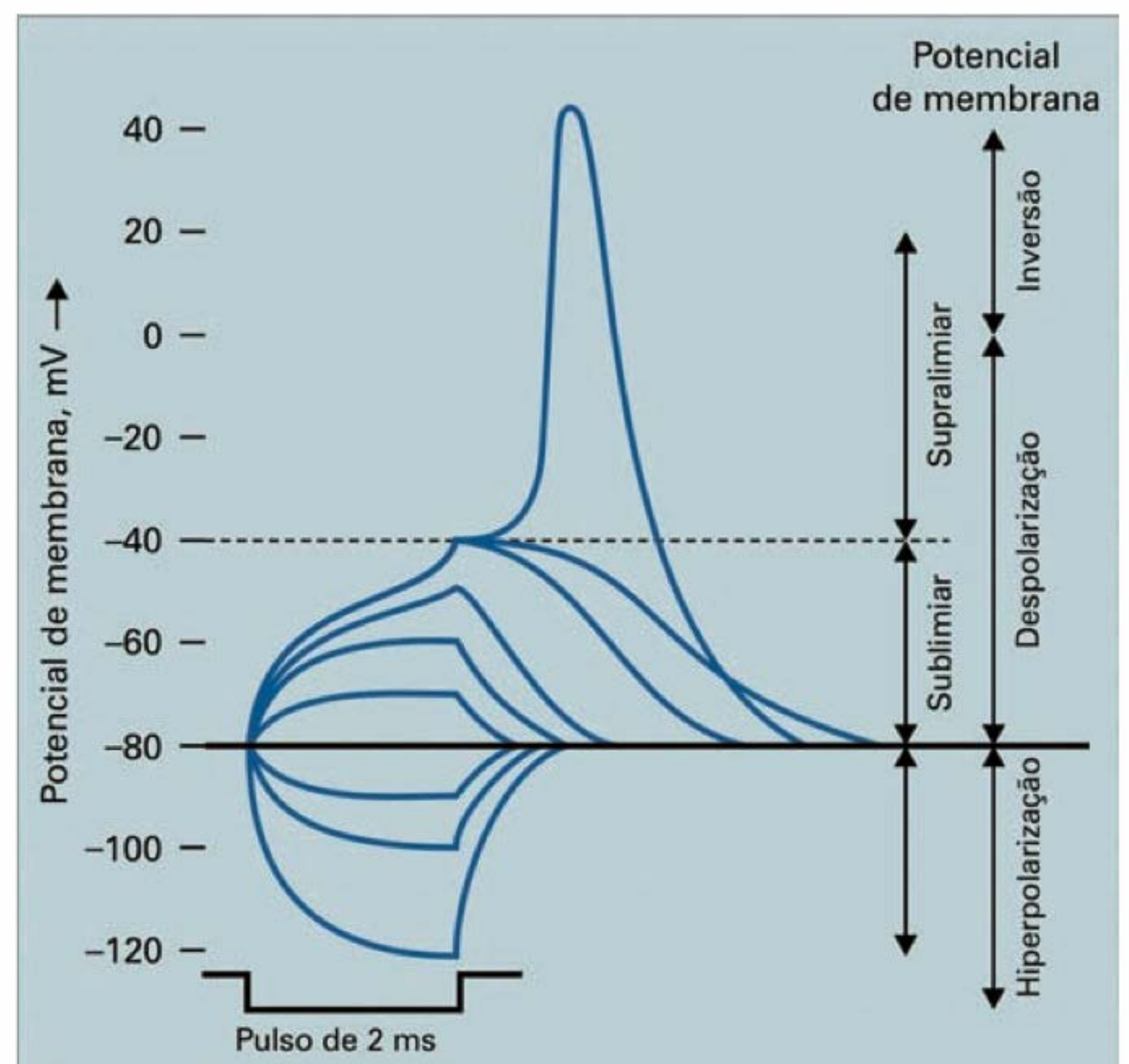


Fig. 6.1 Registros sobrepostos das respostas do potencial de membrana de um axônio decorrentes da injeção de cargas negativas (correntes hiperpolarizantes) e positivas (correntes despolarizantes). Observe que despolarizações de pequena amplitude são simétricas às hiperpolarizações equivalentes, porém um outro componente aparece em despolarizações maiores, e há geração do potencial de ação quando é atingido o limiar de excitabilidade.

MECANISMO IÔNICO DO POTENCIAL DE AÇÃO

A assimetria das concentrações iônicas através da membrana celular e a sua maior permeabilidade ao íon K^+ geram o potencial negativo no interior da célula. O que deverá acontecer se a membrana celular se tornar mais permeável ao íon Na^+ ? A equação de Hodgkin-Katz permite prever

que o potencial intracelular deverá ficar positivo. Esse foi o raciocínio de Alan Hodgkin e Andrew Huxley (na década de 50) quando constataram que, durante a excitação de uma célula nervosa, o potencial intracelular atinge valores próximos a +40 mV. Na Figura 6.2 está mostrada a primeira medida do potencial de membrana de um axônio gigante de lula, antes e durante um PA. Observe que o potencial da membrana sai de valores negativos (no caso -55 mV) e transitoriamente atinge o valor de +40 mV. Se durante o potencial de ação a membrana fica mais permeável ao íon Na^+ , é de se esperar que nesse intervalo de tempo o potencial de membrana se aproxime do potencial de equilíbrio para o íon Na^+ . Uma forma de testar essa hipótese é verificar como a amplitude do potencial de ação depende da concentração extracelular do Na^+ . Essa dependência pode ser verificada na Figura 6.3. A linha tracejada indica como é o potencial calculado pela equação de Nernst, que seria o valor a ser alcançado no pico do PA caso a membrana ficasse permeável exclusivamente ao Na^+ . A proximidade das duas curvas, experimental e teórica, sugere que, transitoriamente, a membrana fique predominantemente – embora não exclusivamente – permeável ao Na^+ . Na Figura 6.4 está mostrado que a remoção do Na^+ do meio extracelular provoca o desaparecimento progressivo do potencial de ação (o desaparecimento não é instantâneo porque há barreiras à difusão do Na^+ , de forma que sua concentração nas vizinhanças da membrana não cai imediatamente). A reintrodução do Na^+ no meio extracelular leva ao reaparecimento do potencial de ação, mostrando que o desaparecimento do PA não se deve a algum dano no nervo decorrente da remoção do Na^+ .

Nesses experimentos foi mostrado que a permeabilidade iônica da membrana se altera durante o potencial de ação, passando de uma permeabilidade predominante ao íon K^+ a uma predominância ao íon Na^+ . Fica então a pergunta: qual a causa dessa modificação?

A hipótese proposta por Hodgkin e Huxley, baseada em experimentos realizados por eles em colaboração com Bernard Katz, foi que a variação do potencial de membrana

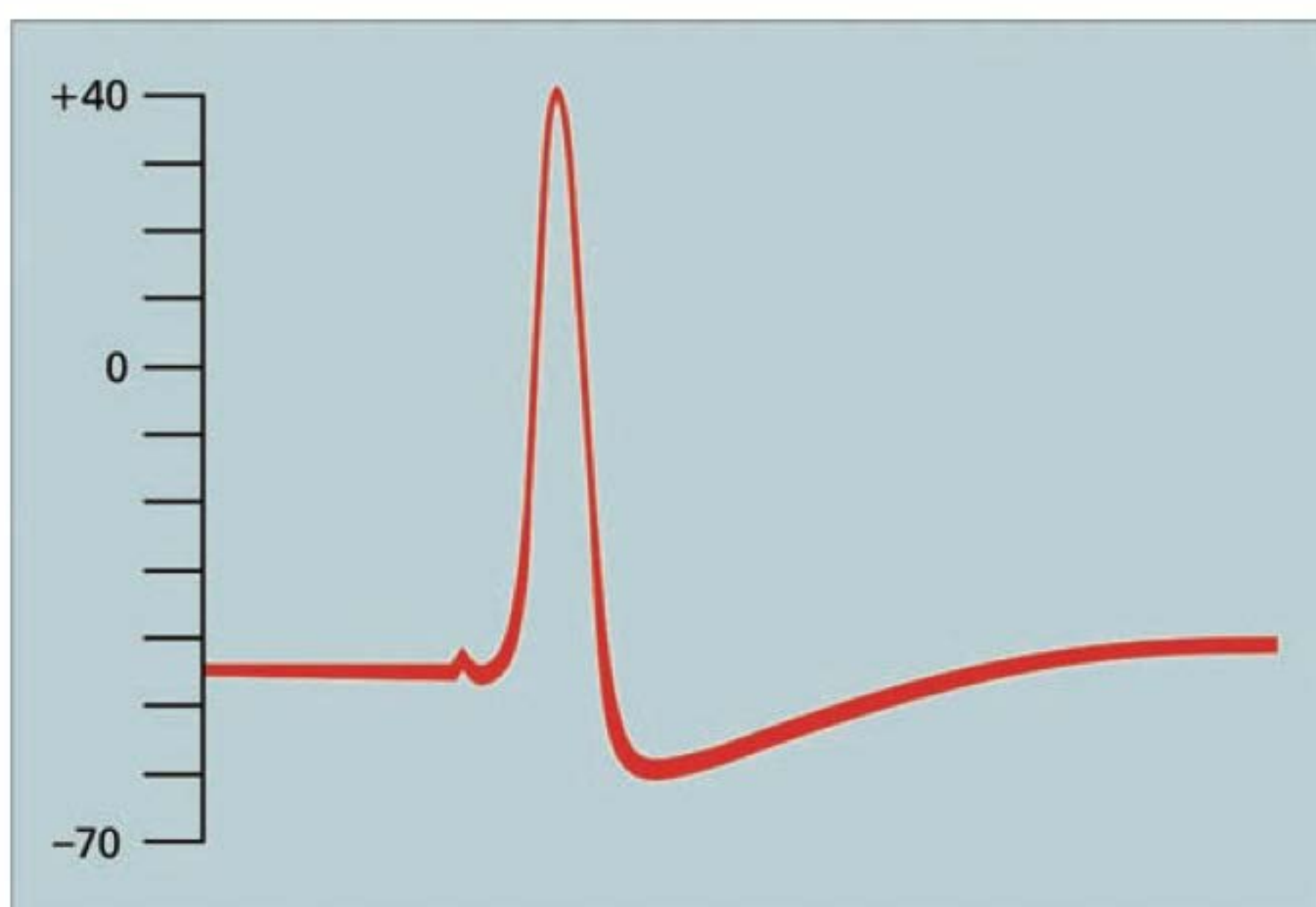


Fig. 6.2 Reprodução do primeiro potencial de ação registrado, obtido do axônio gigante da lula. Observe que o potencial de membrana ultrapassa o valor de 0 mV, atingindo valores positivos.

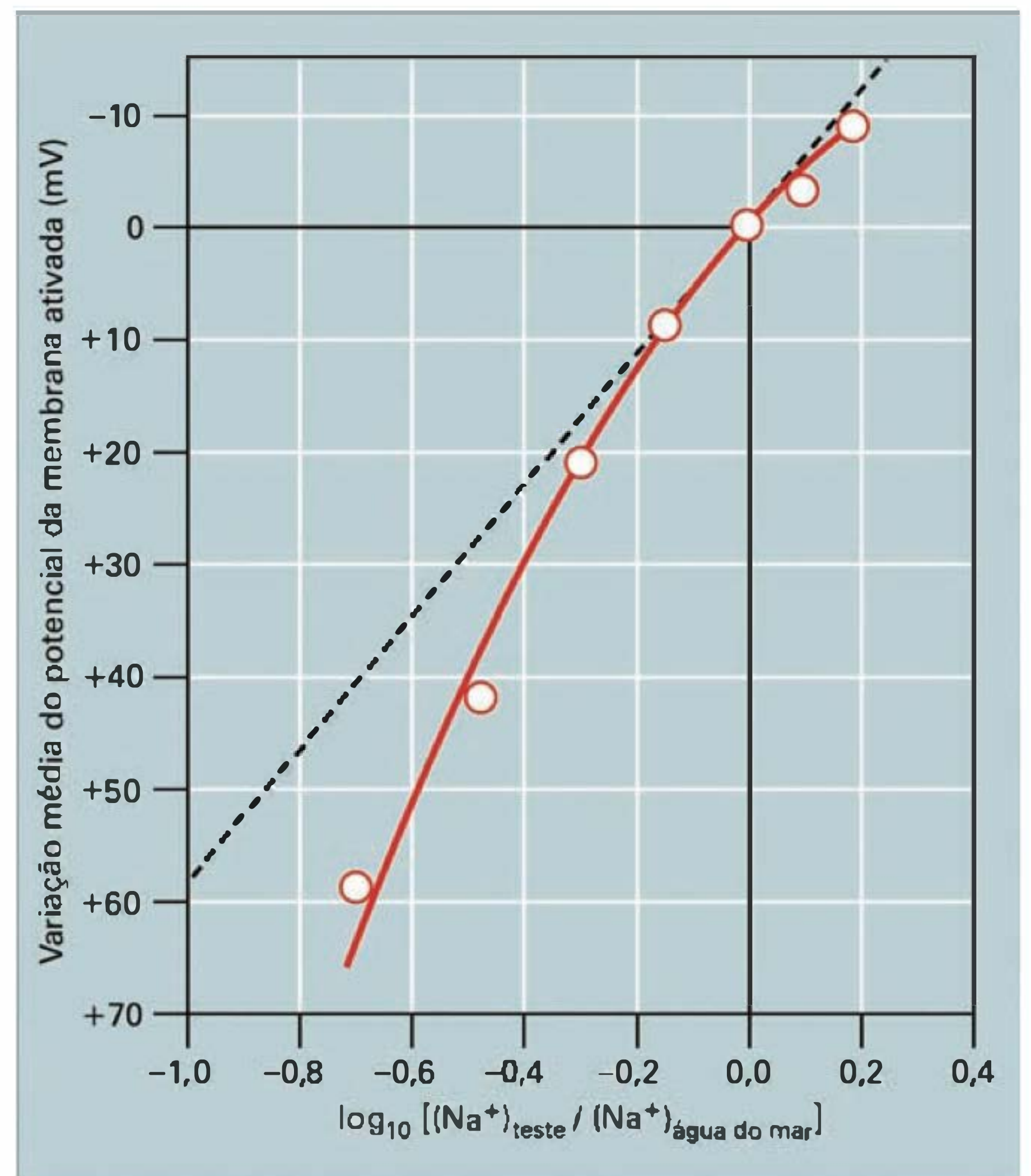


Fig. 6.3 Efeito da variação da concentração extracelular de sódio sobre o valor de pico do potencial de ação. Os círculos mostram o valor do pico do potencial de ação alcançado em diferentes concentrações extracelulares de sódio (na abscissa, valores relativos à concentração normal em escala logarítmica). A linha tracejada mostra os valores esperados pela equação de Nernst. Observe que há uma boa aproximação quando as concentrações de sódio são maiores.

seria a causa da alteração da permeabilidade da membrana. Sempre que se quer investigar uma possível relação causa-efeito, o que se faz é realizar experimentos em que o fator causal é controlado, medindo-se o efeito resultante. Foi o que esses pesquisadores fizeram utilizando o método de *voltage clamp*, que permite controlar o potencial de membrana do nervo (no caso, o axônio gigante da lula). Como esse método determina a corrente associada ao movimento dos diferentes íons, fica mais fácil e direta a medida da condutância da membrana (ou seja, a capacidade da membrana de conduzir corrente, que é igual ao inverso da resistência da membrana). Embora sejam grandezas distintas, a condutância e a permeabilidade da membrana a um dado íon são relacionadas – quando uma aumenta a outra também aumenta.

Na Figura 6.5 estão ilustrados os resultados obtidos por Hodgkin e Huxley. Quando o potencial de membrana sai do repouso em direção a potenciais menos negativos, observa-se o aparecimento de uma corrente negativa (que significa cátions entrando na célula ou ânions saindo), que chamaremos corrente de influxo (ou “para dentro”). Essa corrente é transitória e é seguida de uma corrente positiva, “para fora”, que chamaremos corrente de efluxo. Compare as velocidades e amplitudes dessas correntes em diferentes potenciais

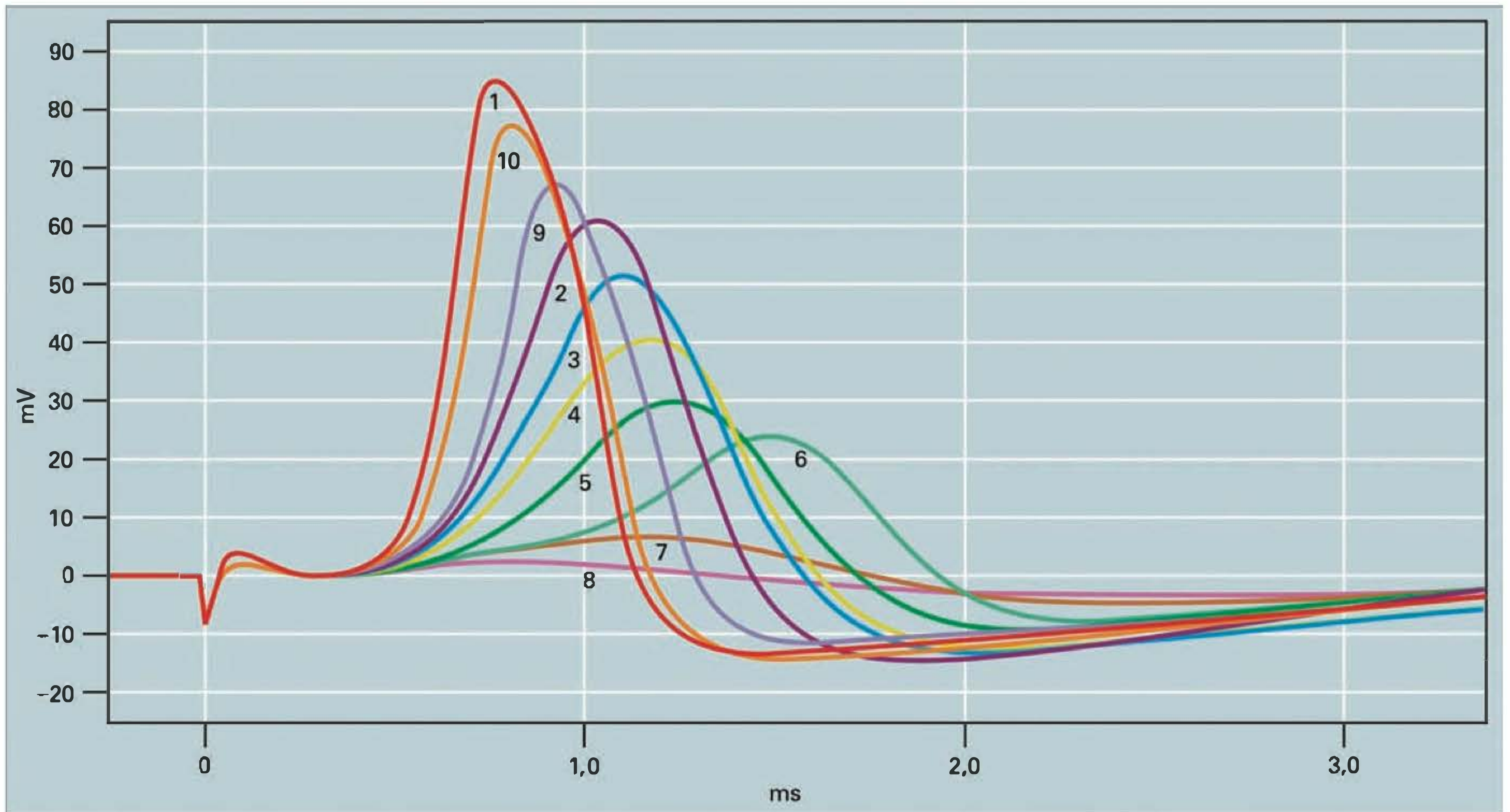
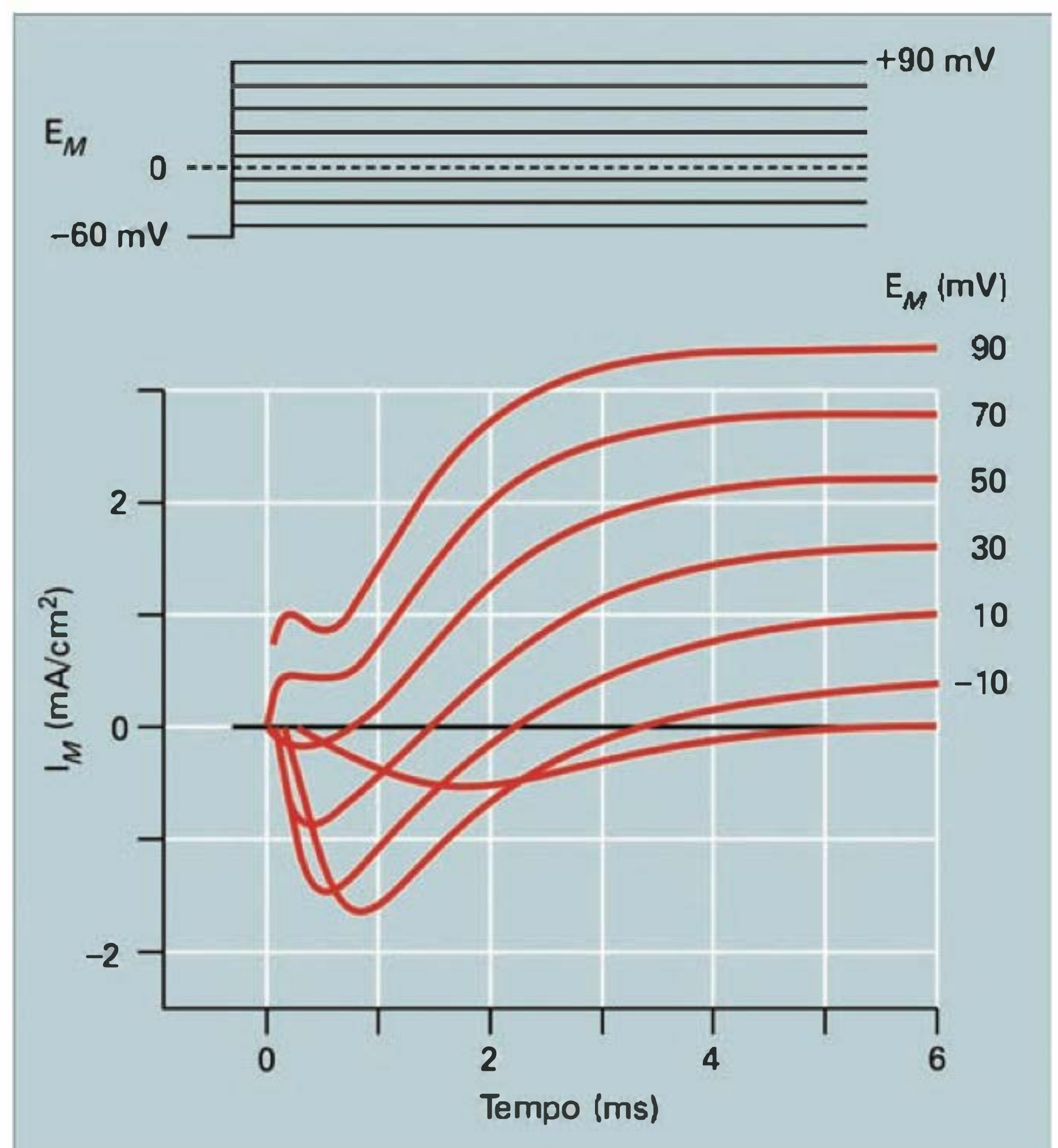


Fig. 6.4 Efeito da remoção do sódio extracelular sobre o PA. Estão sobrepostos registros de potenciais de membrana obtidos seqüencialmente. O registro 1 foi obtido imediatamente antes da remoção do sódio extracelular, sendo que os registros seguintes foram obtidos em meio sem sódio. Observe que o potencial de ação é completamente abolido em pouco tempo (registros 7 e 8). Os registros 9 e 10 mostram que o potencial de ação é recuperado quando o sódio é novamente adicionado ao meio externo.

de membrana. Podemos verificar que há um aumento progressivo da velocidade de aparecimento das correntes de influxo e de efluxo, bem como da velocidade de desaparecimento da corrente de influxo, com o aumento da despolarização. Com relação à amplitude da corrente de influxo, verifica-se aumento na faixa de potencial de -40 a -20 mV, atingindo o máximo próximo de -10 mV e progressivamente reduzindo a valores mais positivos, e se invertendo em potenciais acima de 50 mV. Já a amplitude da corrente de efluxo cresce continuamente com a despolarização.

Se há uma corrente através da membrana, algum íon a está carreando. Quais os íons que estão carreando a corrente de influxo e de efluxo? Lembremo-nos de que Hodgkin e Huxley tinham mostrado que íons sódio entram na célula

Fig. 6.5 Registros sobrepostos de correntes obtidos do axônio gigante da lula em *voltage clamp*. Cada um dos registros foi obtido em um potencial diferente, cujo valor está assinalado ao lado. Observe que as correntes em -10 , $+10$ e $+30$ mV têm uma fase negativa (influxo) inicial, e no final se tornam positivas (efluxo). Em despolarizações mais brandas as correntes são mais lentas: compare as correntes de influxo em -30 mV e $+10$ mV, para as correntes de influxo, e $+10$ mV e $+90$ mV, para as correntes de efluxo. Note também que a corrente de influxo fica próxima de zero no potencial de $+50$ mV.



nervosa durante o potencial de ação. Assim, a primeira hipótese foi que a corrente de influxo seria causada pelo influxo de Na^+ . Dois tipos de experimento confirmaram essa hipótese. No primeiro, mostrado na Figura 6.6, vemos que a redução do Na^+ extracelular faz desaparecer reversivelmente a corrente de influxo no potencial de -9 mV . O gráfico na Figura 6.7 mostra como a amplitude da corrente de influxo depende do potencial da membrana. Como comentado anteriormente, a corrente começa a aparecer em potenciais próximos a -40 mV , cresce em potenciais menos negativos, alcançando o máximo próximo a -10 mV . A partir daí a corrente vai decaindo e passa a ser de efluxo em potenciais muito positivos. Lembremo-nos que o fluxo de corrente depende da força movente sobre o íon, que é zero no seu potencial de equilíbrio. A equação de Nernst aplicada ao axônio gigante da lula prevê que o potencial de equilíbrio para o Na^+ é cerca de $+49 \text{ mV}$, que coincide com o valor no qual a corrente de efluxo se reverte (ou seja, vai de valores negativos para valores positivos, passando pelo zero). Esse comportamento comprova a hipótese de essa corrente ser carregada pelo Na^+ .

Com relação à corrente de efluxo, foi confirmado posteriormente que ela é carregada pelo íon K^+ , como proposto por Hodgkin e Huxley, fazendo experimentos em que a concentração intracelular desse íon era alterada, bem como demonstrando a saída de K^+ radioativo associada à geração de potenciais de ação.

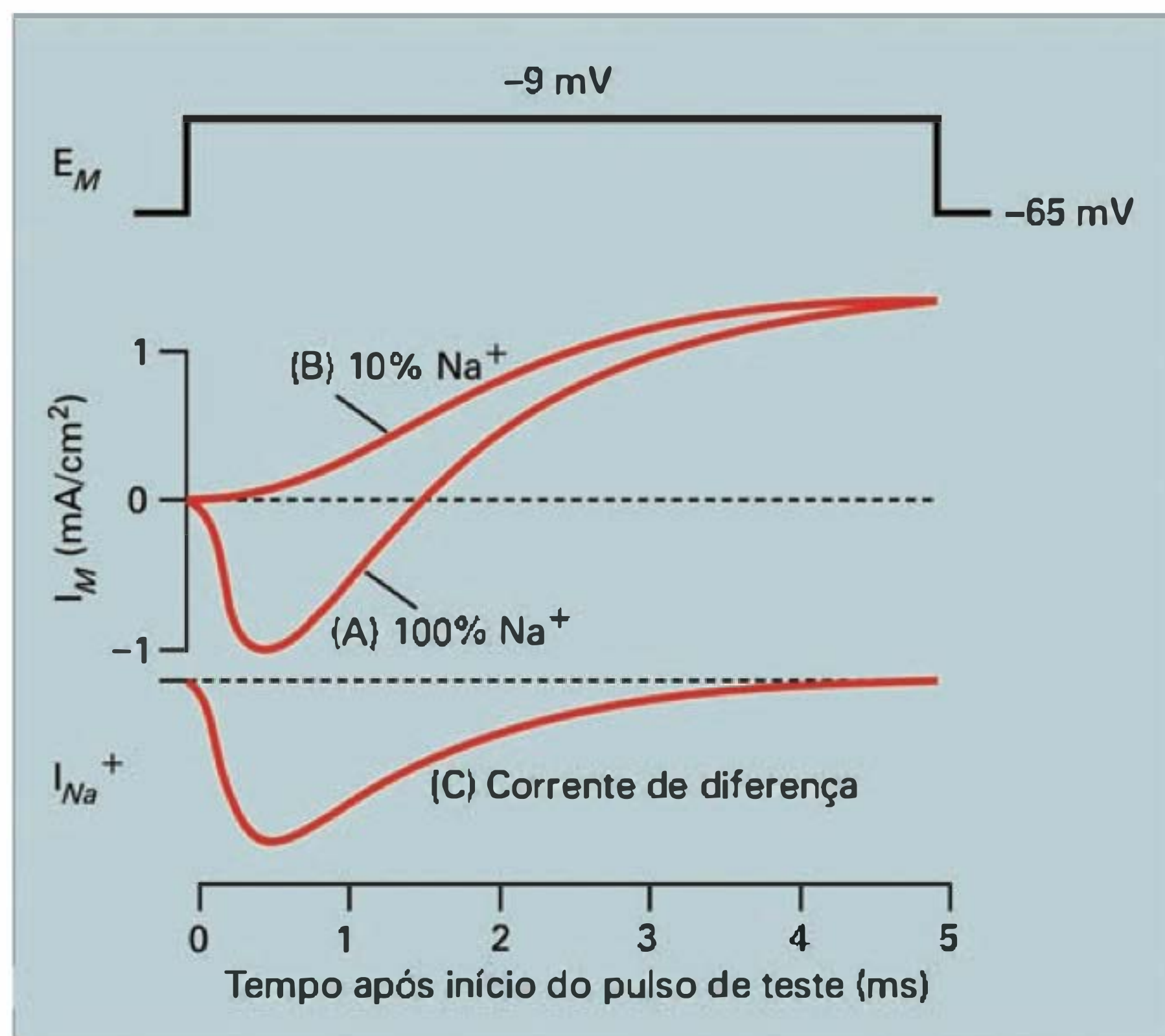


Fig. 6.6 Registros de corrente obtidos do axônio gigante da lula em *voltage clamp* em meio normal e com sódio reduzido. O potencial durante o pulso despolarizante é -9 mV e as correntes capacitivas e resistivas foram subtraídas. As correntes de influxo e de efluxo geradas pela despolarização estão mostradas em (A). Quando a concentração de sódio é reduzida para 10% da concentração normal, seu potencial de equilíbrio fica próximo de -9 mV , razão pela qual a corrente de Na^+ fica nula. Observe o desaparecimento da corrente de influxo. A corrente remanescente, devido ao fluxo de K^+ , é mostrada em (B). Para calcular a corrente de Na^+ , basta subtrairmos a corrente total daquela em que a corrente de Na^+ foi anulada (C).

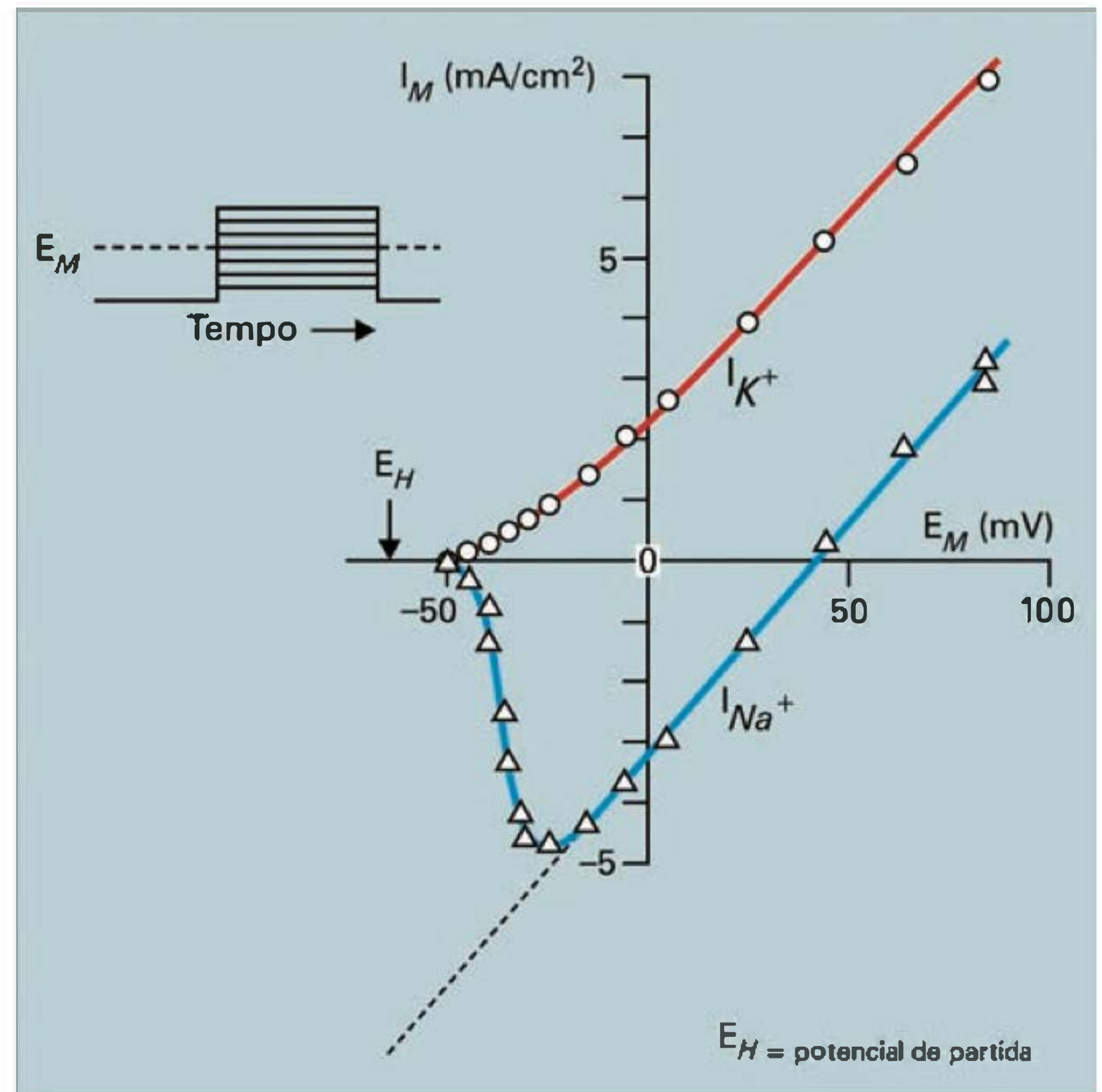


Fig. 6.7 Dependência de potencial das correntes de influxo e efluxo. A amplitude da corrente de influxo (triângulos) e efluxo (círculos) foi medida em cada um dos potenciais mostrados na abscissa.

Observemos que em valores positivos a relação entre a corrente carregada por um íon i (I_i) e o potencial de membrana V_m é uma reta, que pode ser descrita por:

$$I_i = G_i (V_m - V_{\text{rev}(i)}) \quad (1)$$

onde $V_{\text{rev}(i)}$ é o potencial de reversão da corrente do íon i , que no caso corresponde ao potencial de equilíbrio do Na^+ . O valor de G_{Na} é constante (e máximo) nessa faixa de potencial e a amplitude da corrente depende apenas do potencial de membrana V_m . Nessa situação a membrana tem um comportamento ôhmico (a Equação 1 é equivalente à lei de Ohm).

Temos agora uma explicação clara e consistente para o comportamento da amplitude da corrente de Na^+ nos potenciais positivos. Mas como explicar o aparecimento e subsequente aumento da corrente? Caso a membrana tivesse comportamento ôhmico em todos os potenciais, a tendência da corrente seria a descrita pela linha tracejada na Figura 6.7. O que podemos observar é que no quadrante negativo a corrente é quase sempre menor do que o valor que teria se a condutância fosse a máxima, ou seja, nesta faixa de potencial a condutância da membrana é apenas uma fração desse valor. Essa fração pode ser obtida dos resultados experimentais através do gráfico mostrado na Figura 6.8, onde a razão da condutância medida pela condutância máxima ao Na^+ ($G_{\text{Na}^+}(\text{máx})$) é mostrada em função do potencial. Esse gráfico é muito informativo, porque mostra que a condutância sai de valores próximos de zero e em um intervalo de potencial muito estreito (de 7 a 12 mV) alcança o seu valor máximo. Ele nos sugere que existe algum dispositivo na membrana que está fechado em

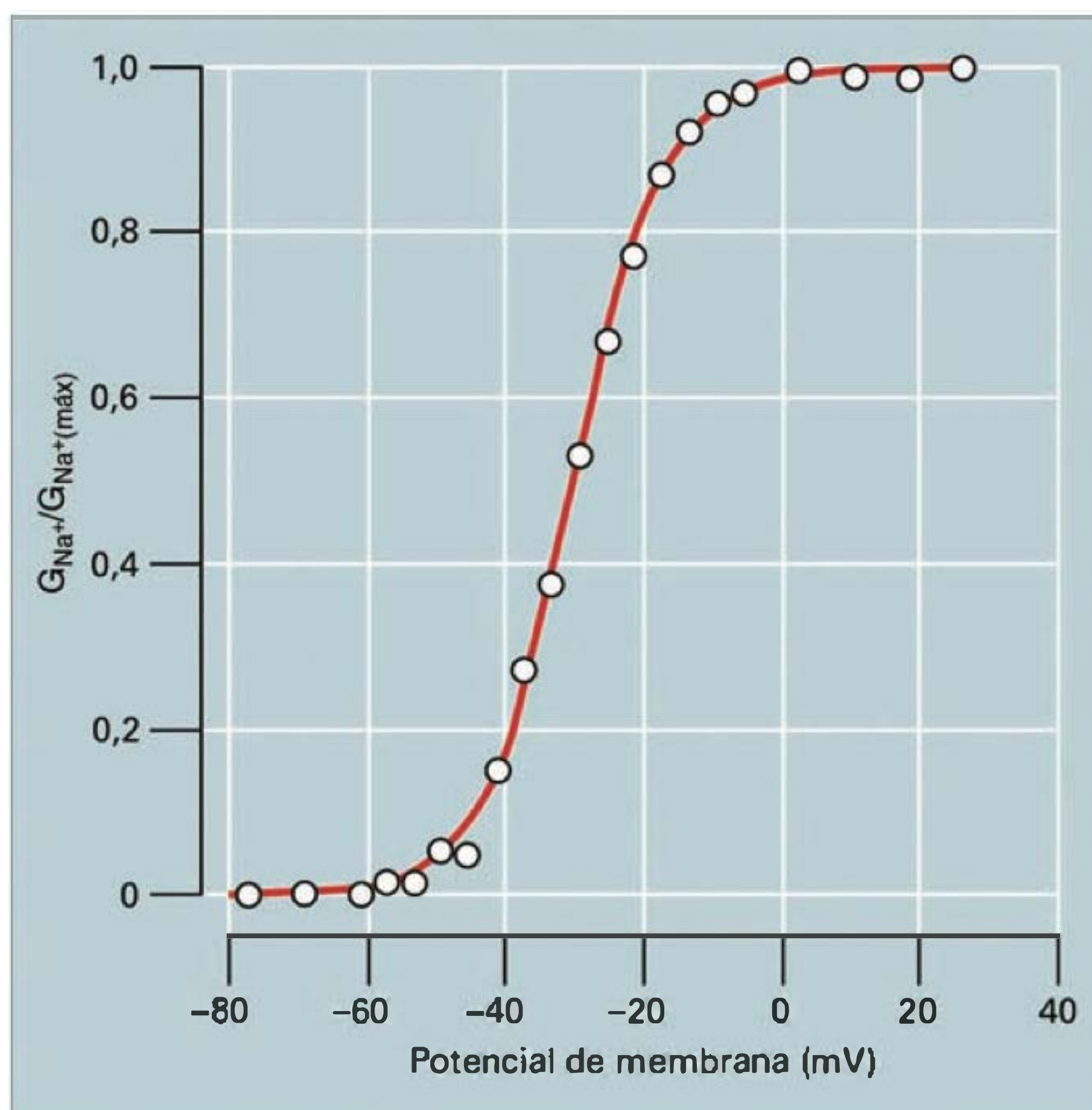


Fig. 6.8 Condutância da membrana ao Na^+ , mostrada como fração da condutância máxima, em função do potencial de membrana.

potenciais negativos, mas que em resposta à despolarização se abre – se ativa – conduzindo Na^+ . Chamaremos esses dispositivos de **canais de Na^+** . Quando todos os canais de Na^+ da membrana estiverem abertos, a condutância será máxima (não há como abrir mais canais do que os existentes). Podemos deduzir as propriedades desses canais a partir dos dados até agora apresentados: são estruturas capazes de conduzir corrente, de seletivamente permitir fluxo de íons Na^+ e de abrir ou fechar em resposta ao potencial de membrana. Estas são as propriedades básicas que dão origem ao conceito de canais iônicos. Hoje sabemos que existem vários tipos de canais, com diferentes seletividades iônicas e capazes de se abrir ou fechar em resposta a variações do potencial de membrana ou à ligação de agonistas ou modificadores, como veremos adiante.

A forma como os canais de Na^+ do nervo da lula respondem ao potencial nos dá informações importantes sobre seu funcionamento. Isso não passou despercebido a Hodgkin e Huxley, que estudaram a cinética da abertura e fechamento desses canais. A primeira coisa que devemos notar é que os canais de Na^+ , diferentemente dos de K^+ , se abrem transitoriamente – ou seja, eles se fecham mesmo durante o estímulo despolarizante que os fez abrir. Hodgkin e Huxley deduziram corretamente que deveria haver um mecanismo distinto da ativação responsável por esse processo, que eles chamaram de **inativação**. Fica então bastante simples a explicação da transitoriedade da abertura dos canais de Na^+ : a despolarização promove a abertura de **comportas de ativação** (que normalmente estão fechadas durante o repouso) e o fechamento de **comportas de inativação** (que normalmente estão abertas no repouso). Como a ativação é mais rápida do que a inativação, o resultado é a abertura transitória do canal.

Na Figura 6.9 está mostrado como as condutâncias ao Na^+ e ao K^+ (calculadas a partir da Equação 1) variam em função do tempo após a aplicação de potenciais despolarizantes. Podemos observar que quanto mais despolarizante é o pulso, mais rápidas são a ativação e a inativação. Podemos também observar que a ativação ocorre com um pequeno retardo, que faz com que a curva da condutância se assemelhe a uma sigmóide. Para explicar esse comportamento, Hodgkin e Huxley criaram um modelo (que chamaremos de modelo HH), que parte de um pressuposto: a ativação e a inativação dependem do movimento de estruturas carregadas que se movem independentemente através da membrana. Por essa razão, ambos os processos são dependentes do potencial de membrana. Eles chamaram essas estruturas de **partículas m** e **h** para a ativação e a inativação, respectivamente. O pressuposto da independência dos movimentos dessas partículas permitiu a eles estabelecer relações quantitativas entre a condutância e o potencial de membrana e o tempo, como pode ser observado adiante.

A Equação 2 descreve a condutância ao Na^+ em qualquer momento:

$$G_{\text{Na}} = G_{\text{Na(máx)}} m^3 h \quad (2)$$

onde G_{Na} é a condutância ao Na^+ , $G_{\text{Na(máx)}}$ é a condutância máxima ao Na^+ (que depende do número total de canais e da **condutância unitária** do canal), e o termo $m^3 h$ descreve a fração dos canais que está aberta em cada momento. O parâmetro “**m**” é a fração das partículas m que estão na posição ativada e “**h**” é a fração das partículas h na posição não-inativada. Como m e h variam entre 0 e 1, o termo $m^3 h$ também variará entre esses dois valores.

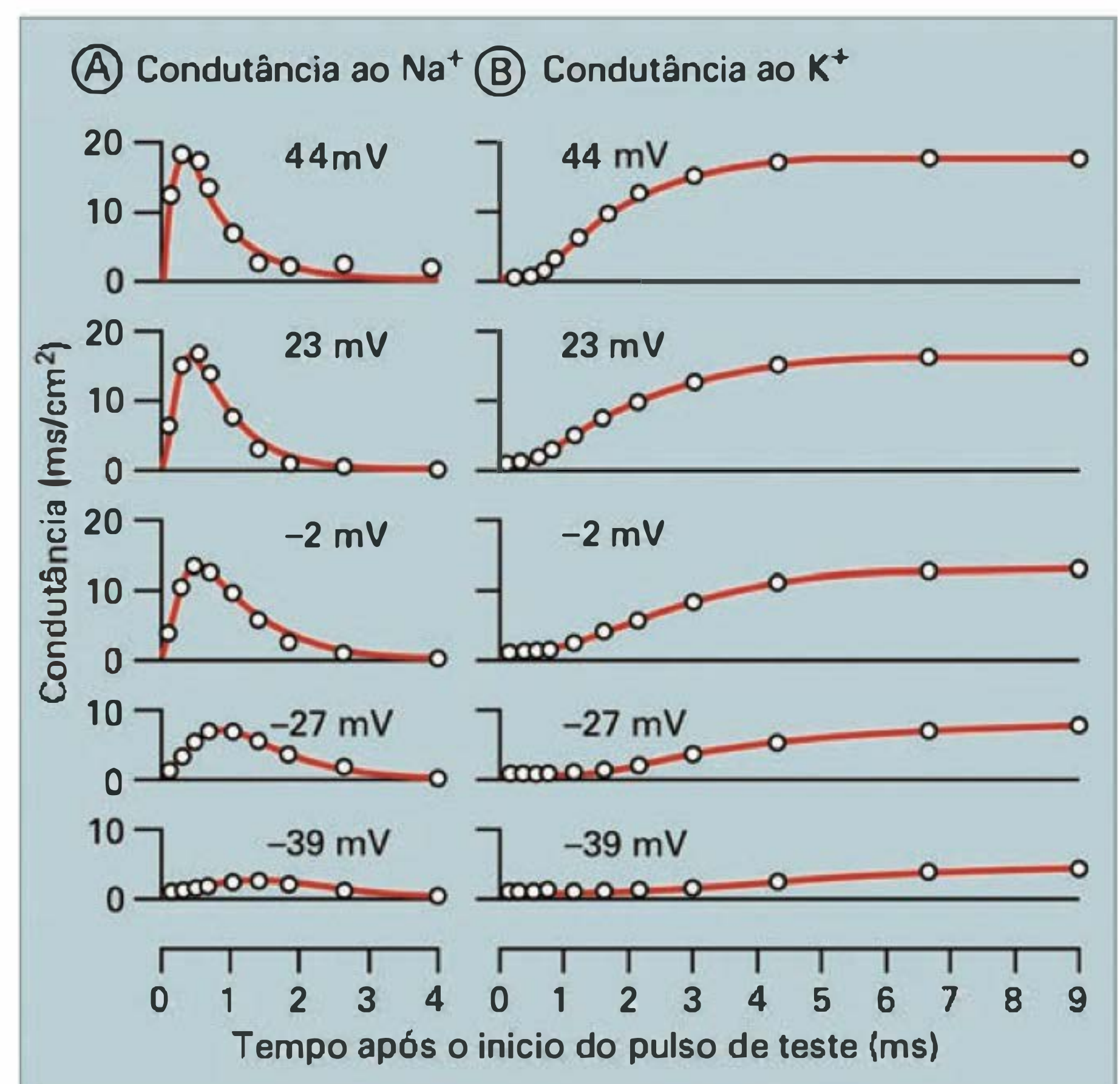


Fig. 6.9 Condutância da membrana ao Na^+ e ao K^+ (círculos), calculada a partir de registros das correntes em diferentes potenciais (valores assinalados em cada curva). As curvas contínuas foram calculadas a partir do modelo HH. Note que o modelo descreve muito bem os pontos experimentais, o que o valida.

Por que o parâmetro “m” está elevado ao cubo? Essa foi a forma de o modelo HH melhor se ajustar aos dados experimentais, principalmente descrevendo o retardo sigmóide mencionado anteriormente (ver Figura 6.10). Esse número tem uma implicação para o modelo: significa que são necessárias três partículas carregadas do tipo “m” na posição ativada para que o canal se abra. Para a inativação basta o movimento de uma partícula de inativação, ou seja, do tipo “h”. Os parâmetros “m” e “h” variam conforme o potencial de membrana e o tempo, como ilustrado na Figura 6.10. Qualitativamente, podemos dizer que “m” tem valores próximos de 0 no potencial de repouso, enquanto “h” se aproxima de 1 (dependendo do valor do potencial). Com isso, o termo m^3h será muito pequeno e a condutância ao Na^+ desprezível nesse potencial. Com a despolarização, o valor de “m” se aproxima de 1, o que faz a G_{Na} aumentar – observe o efeito de elevarmos ao cubo o valor de “m” –, mas ele logo diminui acentuadamente porque “h” se aproxima de 0. Novamente, o movimento das partículas h é mais lento, o que permite o aumento transitório de G_{Na} . Voltaremos a essa discussão mais adiante neste capítulo.

A corrente de efluxo vista na Figura 6.5 é carregada pelo K^+ , implicando a existência de canais de K^+ no axônio da lula. De forma análoga ao discutido para o Na^+ , pode-se calcular uma condutância G_K ao íon K^+ , mas, nesse caso, não foi observada inativação da corrente. A equação que descreve essa condutância no modelo HH é a seguinte:

$$G_K = G_{K(\text{máx})} n^4 \quad (3)$$

analogamente, a implicação é que seria necessário que quatro partículas carregadas “n”, de ativação dos canais de K^+ , estejam na posição ativada para que esse canal se abra. O parâmetro “n” varia também entre 0 e 1, estando próximo

de 0 no potencial de repouso e próximo de 1 em potenciais positivos, mas se modifica de forma mais lenta do que o parâmetro “m”. Os canais descritos por essa equação são distintos dos canais que existem normalmente abertos na membrana e que, por serem também seletivos ao K^+ , mantêm a permeabilidade de repouso alta a esse íon e, como visto, o potencial de repouso. Estaremos nos referindo, nesta seção, aos canais de K^+ que são dependentes de potencial de membrana.

Agora podemos entender como ocorre o potencial de ação. Durante o repouso tanto os canais de Na^+ quanto os de K^+ dependentes de potencial estão predominantemente fechados, e a condutância da membrana será baixa e maior para o K^+ , devido à existência de canais de K^+ independentes de potencial. Um estímulo despolarizante qualquer (estímulo elétrico, despolarização de receptor sensorial, transmissão sináptica excitatória) aumentará o valor de “m”. Se o termo m^3 aumentar suficientemente, um número significativo de canais de Na^+ se abrirá, promovendo o influxo de Na^+ . Este íon, ao carrear cargas positivas para o interior da membrana, provocará um aumento da despolarização, que provocará elevação ainda maior do parâmetro “m”, o que abrirá mais canais de Na^+ , e assim por diante. Dessa forma, se estabelecerá um **ciclo auto-regenerativo**, que provocará a abertura de todos os canais de Na^+ disponíveis, e a despolarização será máxima, aproximando-se do potencial de equilíbrio do Na^+ (Figura 6.11). Está gerado o potencial de ação. Se, no entanto, o estímulo inicial (despolarização) for insuficiente para abrir um número mínimo de canais de Na^+ necessário para dar início ao processo auto-regenerativo, o potencial de ação não ocorrerá. Há, portanto, uma despolarização a partir da qual o PA é gerado, por ser capaz de abrir um número mínimo de canais de Na^+ necessários para iniciar o processo auto-regenerativo. Despolarizações menores do que essa não gerarão o PA. Temos assim a explicação de uma das características fundamentais do potencial de ação: o fato de ser tudo-ou-nada. Essa despolarização mínima é o **limiar de excitabilidade**. Podemos agora entender a origem da resposta tudo-ou-nada mostrada na Figura 6.1. Observe também que estímulos intermediários geram uma resposta despolarizante local pequena, que se soma à resposta passiva. Ela se deve à abertura de uma fração pequena de canais de Na^+ , insuficiente para gerar o processo auto-regenerativo. Estímulos abaixo do limiar de excitabilidade, incapazes de gerar o PA, são chamados de sublimiares.

Mas o potencial de ação tem uma duração curta (o de nervos, tipicamente, 1 a 2 ms). A repolarização (ou seja, o retorno ao potencial de repouso) ocorre em virtude de dois fenômenos que já vimos, ambos devidos à despolarização. Um deles é a inativação dos canais de Na^+ , que vai reduzir a condutância ao Na^+ a valores próximos de 0, como no repouso. O outro é a abertura dos canais de K^+ , o que vai permitir a saída deste íon da célula (lembre-se que nesse momento a célula está com o seu interior positivo, o que favorecerá ainda mais a tendência natural de o K^+ sair, devido ao seu gradiente de concentração). A saída do K^+ carreará cargas positivas para fora, repolarizando a célula. Ela rapidamente voltará a ficar com a sua membrana predominantemente permeável ao K^+ , e seu potencial próximo ao potencial de equilíbrio deste íon. Essas transformações estão esquematizadas na Figura 6.11.

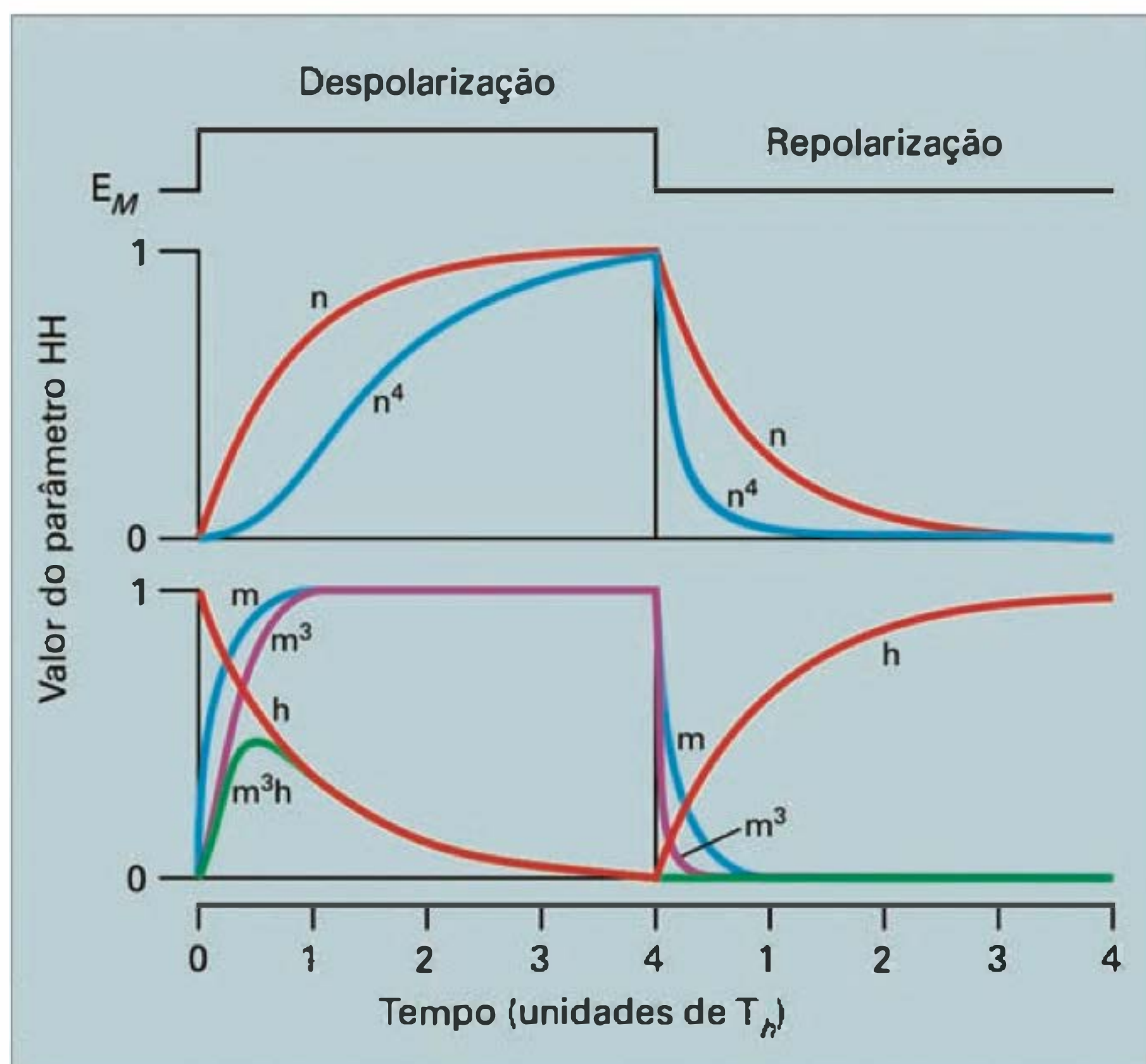


Fig. 6.10 Curso temporal hipotético dos parâmetros do modelo HH, durante e depois de um pulso despolarizante. Note o efeito de se elevar à potência 3 o parâmetro “m”, e à potência 4 o parâmetro “n”. Note também o curso temporal do termo m^3h .

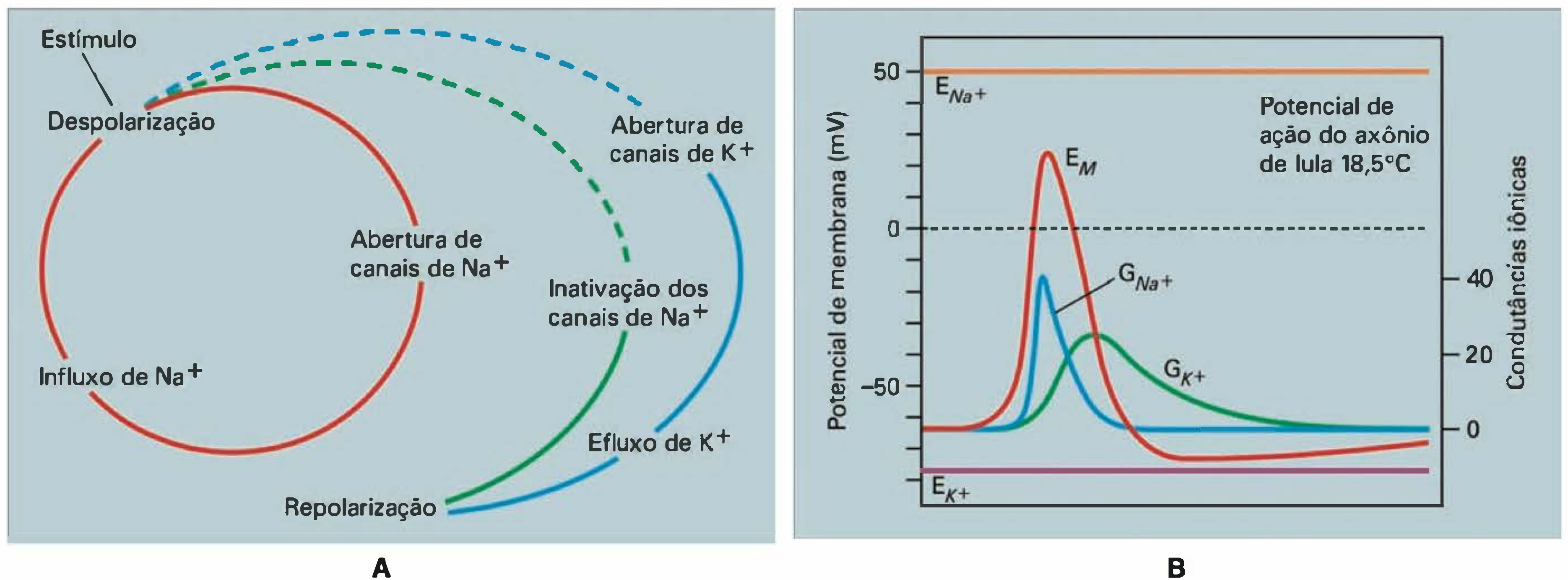


Fig. 6.11 (A) Esquema mostrando as relações causa-efeito que dão origem ao PA. As setas tracejadas indicam processos mais lentos. (B) Curso temporal das condutâncias ao Na^+ (G_{Na}) e ao K^+ (G_{K}) durante o potencial de ação (PA), como previsto pelo modelo HH. Os potenciais de equilíbrio ao Na^+ e ao K^+ estão mostrados (E_{Na} e E_{K} , respectivamente).

Observe que a situação da célula ao final do PA não é exatamente a mesma do repouso. A nossa célula está com os canais de K^+ dependentes de voltagem abertos (n^4 está alto) e com os canais de Na^+ predominantemente inativados (h está baixo). Nessa situação não será possível gerar novo potencial de ação, porque uma nova despolarização não vai abrir canais de Na^+ (lembre-se que a despolarização tende a reduzir o parâmetro h , o que não vai ajudar nessa situação). Além disso, será mais difícil despolarizar a célula com os canais de K^+ dependentes de potencial, abertos. Esse período se chama **período refratário absoluto**, durante o qual não será possível gerar outro PA. Arefratariedade vai desaparecendo gradativamente à medida que a inativação vai sendo removida pelo potencial de repouso (h vai aumentando), as partículas m vão retornando ao seu estado de repouso (parâmetro " m " ficando próximo de 0) e os canais de K^+ dependentes de potencial vão se fechando (parâmetro " n " ficando próximo de 0). Nesse período há possibilidade de se obter um PA de amplitude reduzida, dependendo da intensidade do estímulo – é o chamado **período refratário relativo** (ver Figura 6.12).

É importante, neste momento, lembrarmos que, para a geração de diferenças de potencial em uma célula, o número de cargas necessárias é muito pequeno em relação, por exemplo, à concentração de Na^+ intracelular (ver Capítulo 5). Em células de maior diâmetro, como as fibras musculares esqueléticas, a quantidade de Na^+ que entra na célula durante um PA representa menos de 10 milésimos da concentração de sódio intracelular. Essa proporção é mais significativa em células pequenas, onde a relação superfície/volume é maior, mas ainda é insuficiente para alterar de forma mensurável a concentração deste íon. Ou seja, para todos os fins práticos as concentrações iônicas intra e extracelular não se alteram em um único PA. É muito comum entre estudantes – e mesmo em alguns livros – a preocupação em restaurar as concentrações intra e extracelulares invocando a participação da bomba de Na/K . Pelo que foi mostrado anteriormente, não há alteração significativa e,

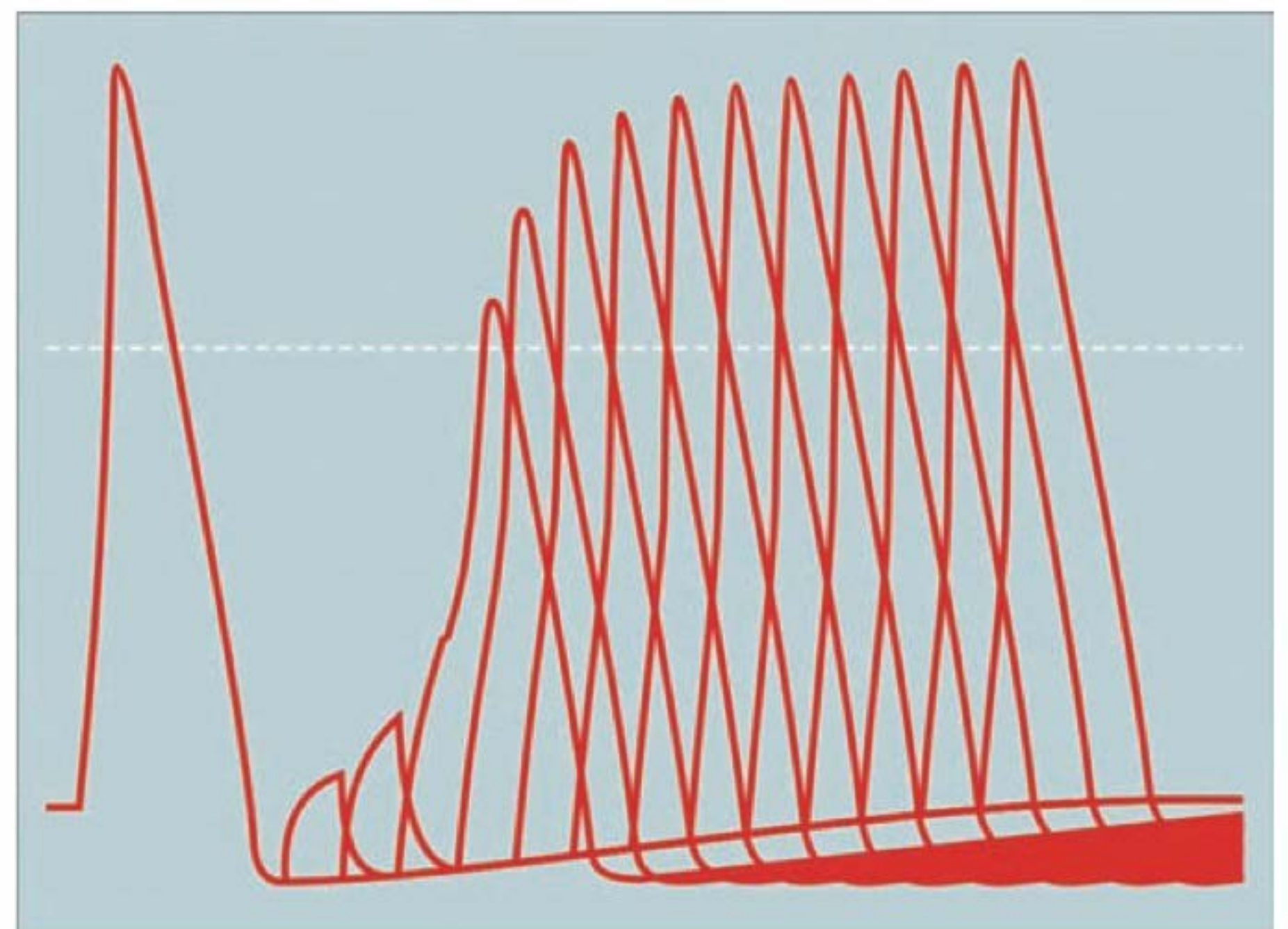


Fig. 6.12 Período refratário. Registros superpostos de potenciais de membrana de axônio submetido a pulsos duplos supralimiares de igual amplitude mas com diferentes intervalos de tempo entre eles. Os PA gerados pelo primeiro pulso de cada série estão superpostos. Note que a amplitude do PA gerado pelo segundo pulso depende do tempo transcorrido entre os dois estímulos. Em tempos muito curtos o mesmo pulso é incapaz de gerar um PA.

portanto, não há necessidade da atuação dela para a repolarização. Ademais, a velocidade da bomba é mais de mil vezes mais lenta do que a capacidade de condução iônica dos canais, estes sim importantes na repolarização. Isso é demonstrado em experimentos onde a bomba de Na/K é inibida por ouabaína. Nessa situação os primeiros potenciais de ação não são alterados, mas progressivamente vai ocorrendo uma diminuição do potencial de repouso e dos potenciais de ação (dependendo da frequência da estimulação), mostrando o importante papel dessa bomba na manutenção, a longo prazo, dos gradientes de Na^+ e de K^+ .

INFLUXO DE Ca^{2+}

As conclusões obtidas com os experimentos no axônio gigante da lula se mostraram válidas para nervos e músculos esqueléticos de vertebrados. Em algumas preparações foi necessário fazer pequenas adaptações, mas em outras se verificou que o modelo não podia explicar tudo. É o caso do músculo esquelético de insetos e de crustáceos, que têm sua excitabilidade dependente da concentração extracelular de Ca^{2+} e mediada por canais de Ca^{2+} . Esse tipo de canal também está presente nos miócitos cardíacos de vertebrados, que apresentam potenciais de ação mais longos e mais complexos, onde há etapas com a participação de canais de Na^+ , de K^+ e de Ca^{2+} . A descrição dos PA cardíacos será abordada em outro capítulo.

Por outro lado, foi realizado um experimento em axônio gigante da lula mostrando que também nesta estrutura existem canais de Ca^{2+} . Nesse experimento, Peter Baker e Alan Hodgkin injetaram, no interior do axônio, uma proteína muito interessante chamada aequorina. Essa proteína, derivada de celenterados marinhos, emite luz na presença de Ca^{2+} . Esses autores foram capazes de mostrar que, simultaneamente com uma sequência de potenciais de ação, surge uma luminosidade transiente no interior do axônio (Figura 6.13). Eles foram capazes de mostrar

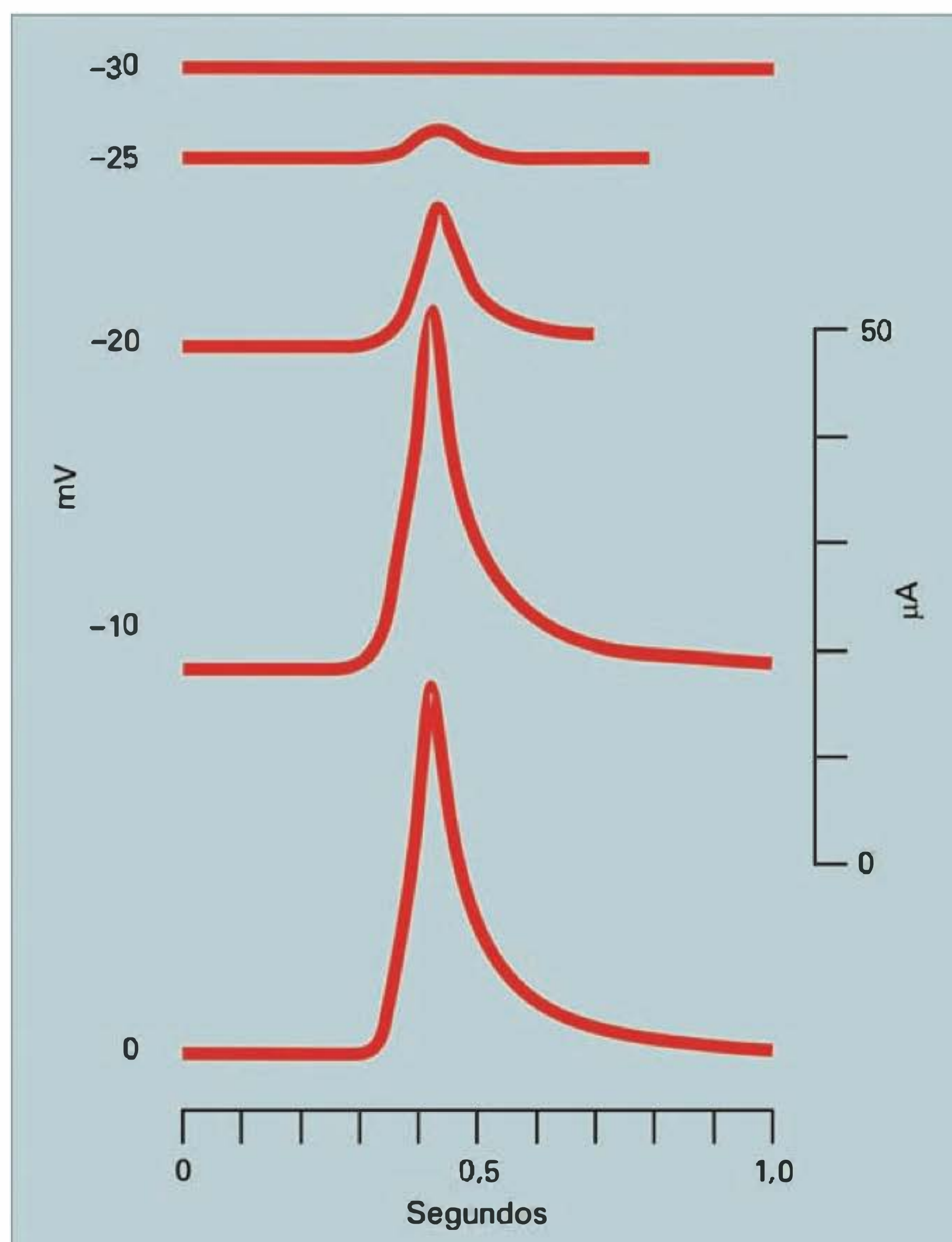


Fig. 6.13 Evidência para a entrada de Ca^{2+} durante o PA. Sinal da luz emitida pela aequorina durante uma sequência de estímulos despolarizantes para diferentes potenciais de membrana (assinados no lado esquerdo). Note a importância da despolarização para a intensidade do sinal.

que a causa dessa luminosidade é a entrada de Ca^{2+} a partir do meio extracelular, em parte através dos canais de Na^+ (que têm alta seletividade, mas não perfeita ao Na^+) e em parte através de canais seletivos ao Ca^{2+} . Essa foi a primeira demonstração da entrada de Ca^{2+} em consequência da geração do PA em nervos, o que é de fundamental importância para a compreensão da transmissão sináptica, como será visto em outro capítulo.

Dois comentários adicionais devem ser feitos a esse respeito. O primeiro é que no axônio gigante da lula, como também em nervos de vertebrados, a quantidade de carga carregada pelos íons Ca^{2+} é desprezível em relação à quantidade carregada pelos íons Na^+ , ou seja, a inibição de canais de Ca^{2+} não altera o PA. O outro é que, contrariamente ao discutido antes para o Na^+ , é detectável o aumento da concentração de Ca^{2+} devido à entrada desse íon durante o PA. Tanto que o método que permitiu a sua detecção foi o da aequorina, que detecta exatamente o aumento dessa concentração, quando ocorrem vários PA. A razão disso é muito simples: a concentração intracelular do Ca^{2+} no repouso é de apenas $0,1 \mu\text{M}$.

CONDUÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

O PA é o sinal que nervos levam a outros neurônios ou a células efetoras (por exemplo, musculares). Portanto, uma de suas propriedades mais importantes é a de se propagar

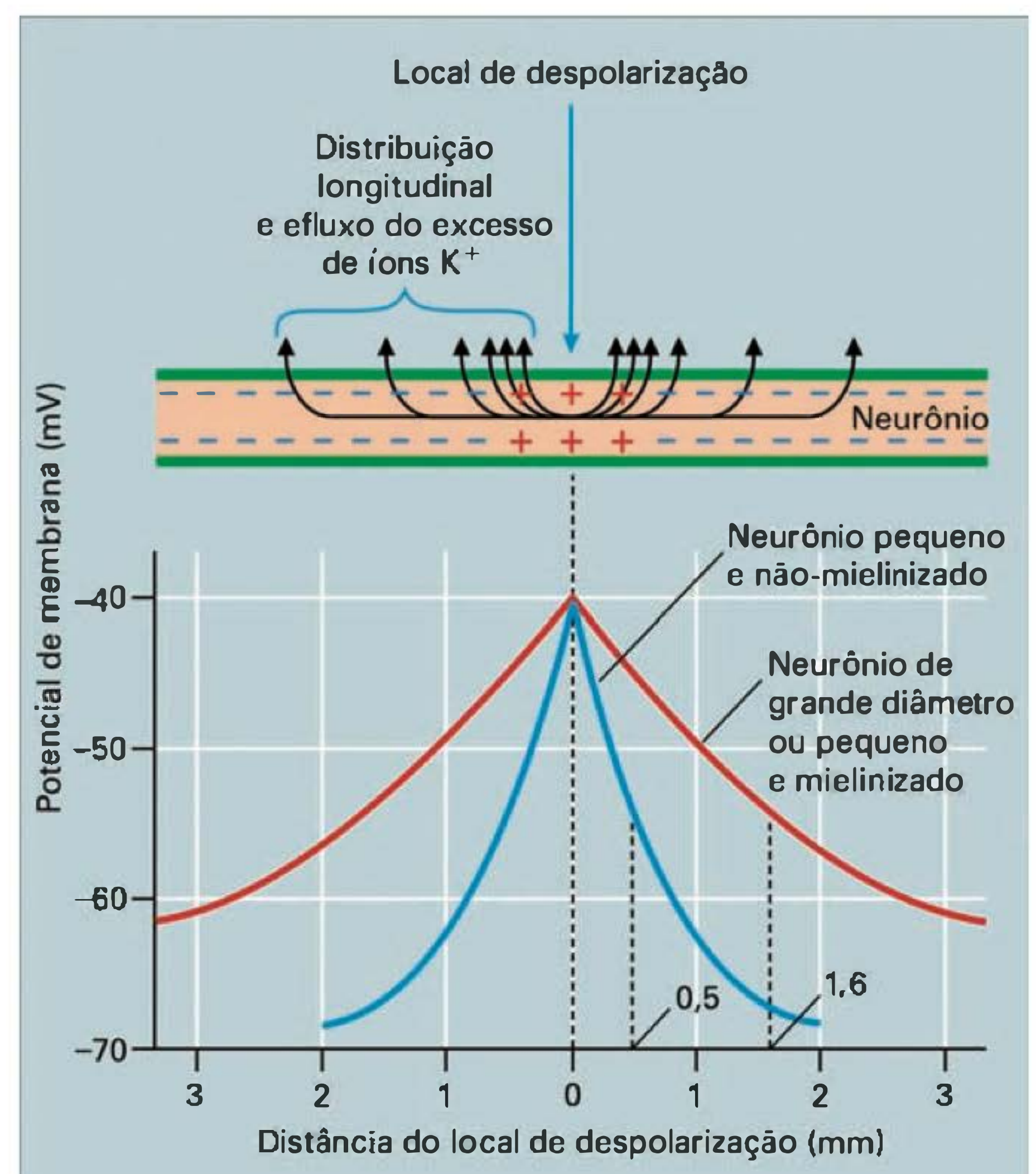


Fig. 6.14 Espalhamento eletrotônico. O gráfico mostra como uma despolarização provocada no ponto indicado pela seta se espalha pelas vizinhanças, devido ao fato de os meios interno e externo serem condutores de eletricidade e por ser a membrana pouco condutora. Note que a capacidade de despolarizar pontos mais distantes aumenta quando se aumenta o diâmetro do axônio (por aumentar a capacidade de conduzir corrente pelo seu interior).

ao longo do axônio. O entendimento dessa propriedade fica simples quando nos lembramos da geração do PA. Se uma região do axônio está se despolarizando pela geração do PA (ou seja, porque canais de Na^+ estão se abrindo), regiões vizinhas a ela também vão se despolarizar, porque há contato elétrico entre essas regiões – tanto o meio intracelular quanto o extracelular são constituídos de soluções iônicas, portanto condutoras (Figura 6.14). Esta despolarização, no entanto, será decrescente com a distância ao ponto onde está sendo gerado o PA. A ela chamamos de **espalhamento eletrotônico**. A região despolarizada pelo espalhamento eletrotônico, quando atingir o seu limiar de excitabilidade, também irá gerar um PA. A condução do PA é, portanto, uma sequência de excitações em série ao longo do axônio. A vantagem desse processo é que o sinal não decai com a distância, porque terá sempre a amplitude do PA (Figura 6.15).

Essa explicação da condução do PA nos faz concluir que ela ocorrerá mais rapidamente em condições em que o espalhamento eletrotônico seja favorecido. Na Figura 6.14 está mostrado o perfil do espalhamento eletrotônico em função da distância. Como pode ser visto, a despolarização é menor à medida que aumentamos a distân-

cia onde ela é medida, e cresce com o tempo a partir da aplicação do estímulo. Essas curvas são descritas pelas mesmas equações que descrevem a condução de sinais por um cabo submarino, e por isso são chamadas **equações do cabo**.

A confirmação experimental da validade dessas equações em nervos não-mielinizados foi feita tanto no aspecto quantitativo quanto com manipulações experimentais. Por exemplo, a redução da condutividade do meio extracelular ou intracelular leva a uma redução do espalhamento eletrotônico e da velocidade de condução do PA. A consequência prática é que nervos com maior diâmetro conduzem mais rapidamente o PA, porque são capazes de conduzir melhor a despolarização pelo meio intracelular. Temos assim a explicação dessa verdadeira dádiva da natureza para a eletrofisiologia: o axônio gigante da lula. Ele é gigante (diâmetro de 0,5-1,0 mm) porque precisa levar com grande velocidade o sinal nervoso que comanda a fuga de predadores – e só os indivíduos mais rápidos sobrevivem.

Os vertebrados desenvolveram uma outra estratégia para conseguir conduzir rapidamente o PA sem ter que recorrer a nervos excessivamente largos – a mielinização. Para com-

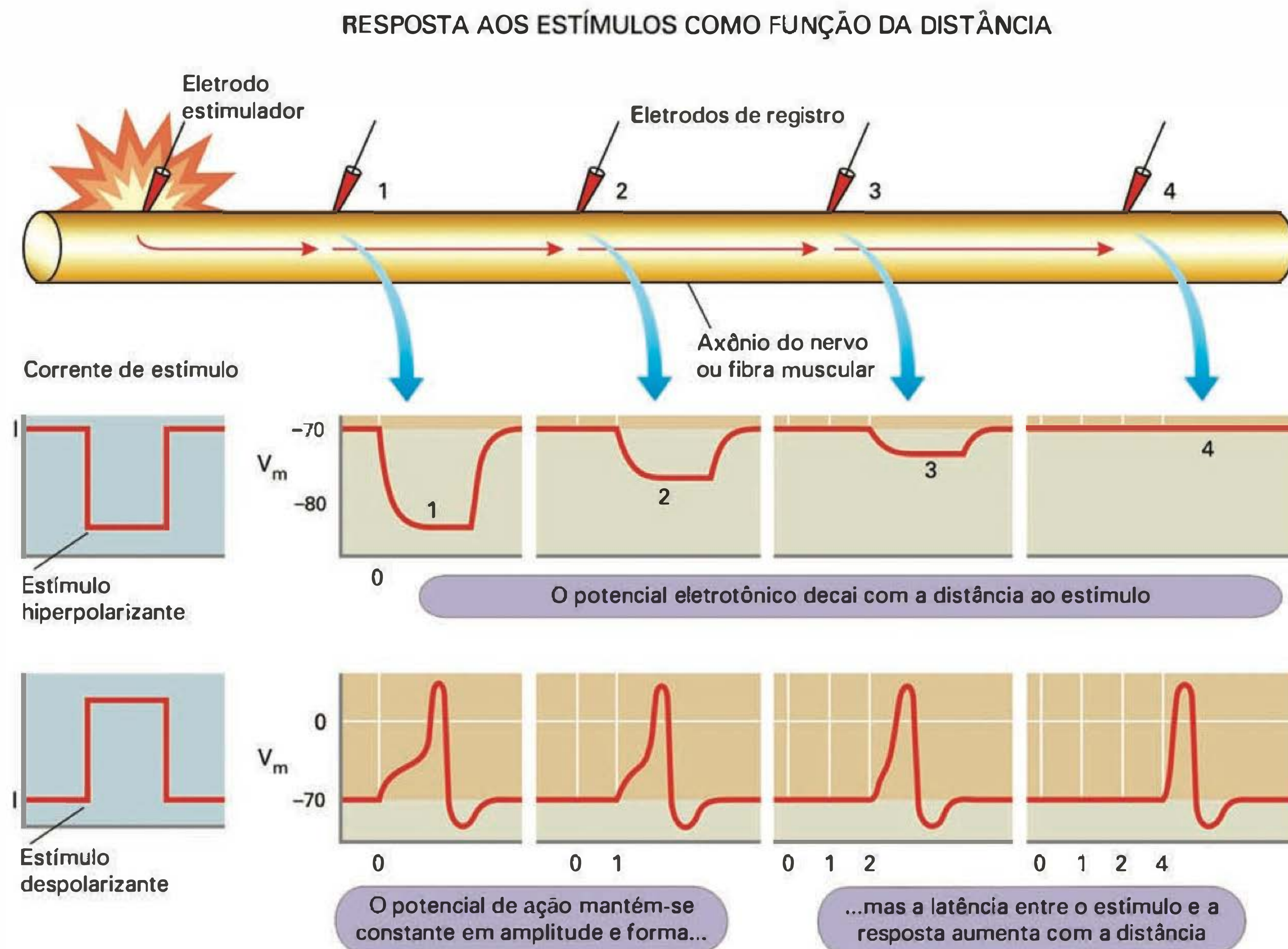
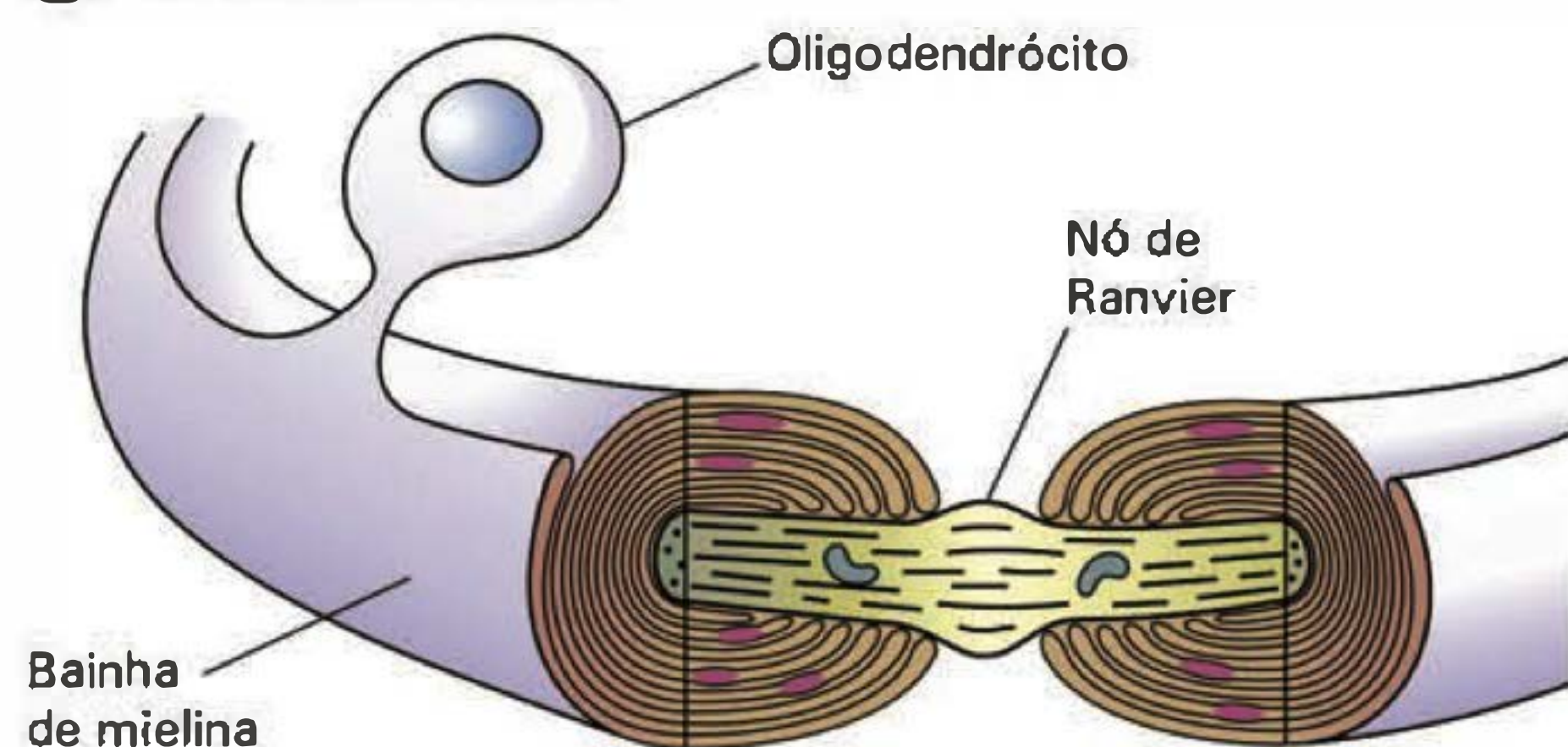


Fig. 6.15 Importância do espalhamento eletrotônico para a condução do PA. Experimento mostrando o registro de potencial de membrana em diferentes pontos a partir do local onde está inserido o eletrodo de estímulo. Note que quando o estímulo é sublimiar o potencial se espalha ao longo do axônio com grande queda da amplitude (espalhamento eletrotônico – traço superior). Quando o PA é gerado, ele se propaga ao longo do mesmo axônio sem diminuição da amplitude (traço inferior). (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 174, Fig. 7.2B.)

(A) Axônio mielinizado



(B) Propagação do potencial de ação

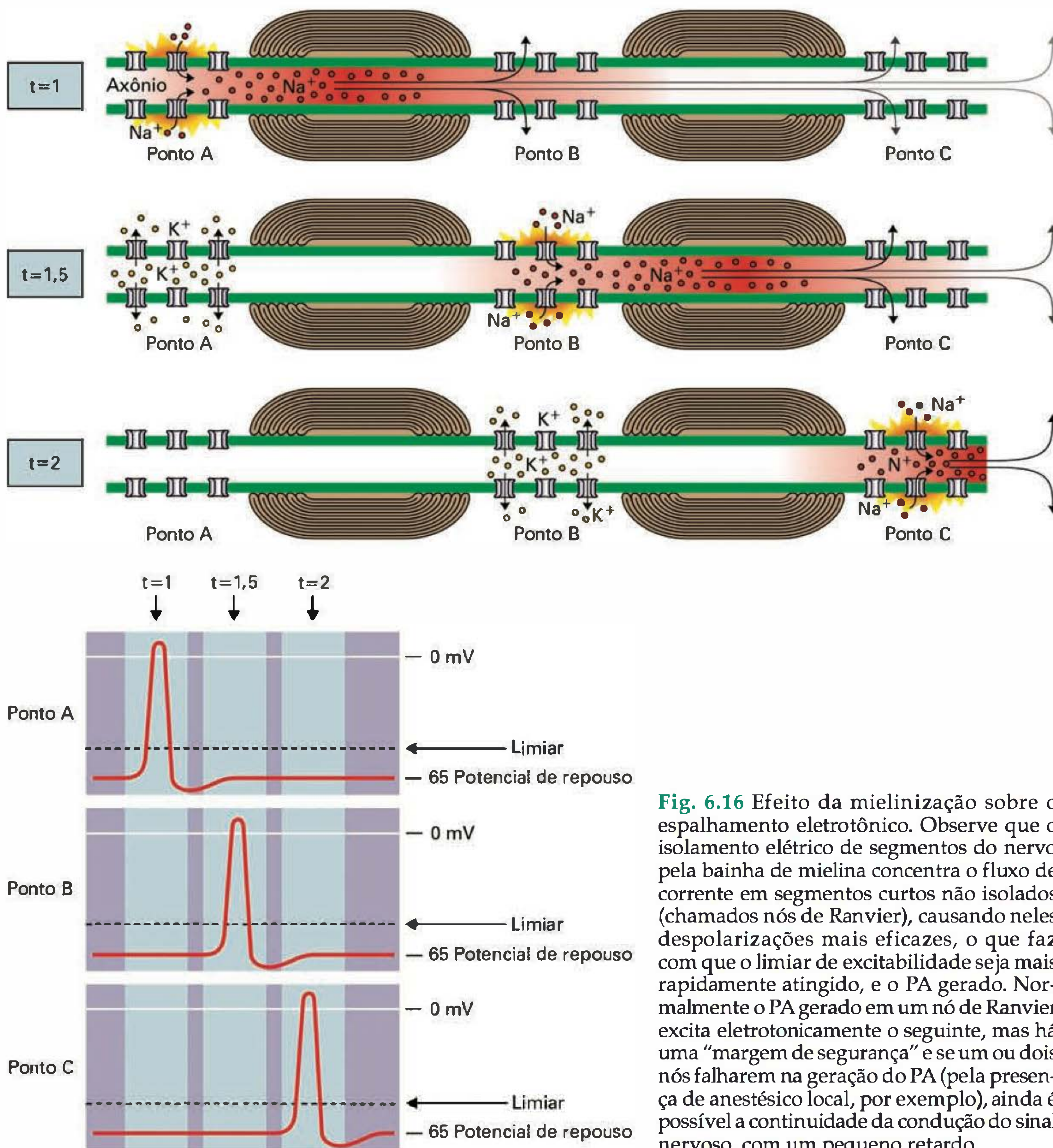


Fig. 6.16 Efeito da mielinização sobre o espalhamento eletrotônico. Observe que o isolamento elétrico de segmentos do nervo pela bainha de mielina concentra o fluxo de corrente em segmentos curtos não isolados (chamados nós de Ranvier), causando neles despolarizações mais eficazes, o que faz com que o limiar de excitabilidade seja mais rapidamente atingido, e o PA gerado. Normalmente o PA gerado em um nó de Ranvier excita eletrotonicamente o seguinte, mas há uma “margem de segurança” e se um ou dois nós falharem na geração do PA (pela presença de anestésico local, por exemplo), ainda é possível a continuidade da condução do sinal nervoso, com um pequeno retardo.

preendermos melhor a vantagem da mielinização, precisamos analisar um pouco mais a equação do cabo. O que essa equação nos diz é que a corrente despolarizante gerada pela entrada do sódio no ponto onde está sendo gerado o PA irá se espalhar pelas vizinhanças desse ponto, depolarizando-as. Essa corrente tende a se dissipar ao se espalhar, porque em parte irá ser “gasta” descarregando as superfícies de membrana adjacentes (ou, em outros termos, os capacitores associados a elas) e irá retornar ao meio externo através de canais de K^+ dessas regiões (lembre-se que nelas a membrana ainda tem sua permeabilidade maior para o K^+). Isso limita o alcance da despolarização provocada pelo espalhamento eletrotônico. A estratégia da mielinização aumenta esse alcance ao tornar um longo trecho do axônio impermeável e com baixíssima capacitância, graças à bainha de mielina (Figura 6.16). Dessa forma, a corrente despolarizante irá se dissipar menos e poderá provocar despolarizações a distância (por isso nos referimos à condução como **saltatória**). Como podemos ver, os princípios físicos envolvidos são os mesmos nos dois tipos de condução.

CANAIS IÔNICOS

Mas afinal, o que são os canais iônicos? Para começar a estudá-los vamos considerar as suas principais características: **condutância, seletividade e dependência de potencial**.

A condutância de uma membrana a um determinado íon depende do número de canais capazes de conduzir esse íon e da condutância individual (unitária) desse canal.

$$G = n_o g \quad (4)$$

onde n_o é o número de canais abertos na membrana e g a condutância unitária do canal.

O parâmetro “ g ” é essencial para entendermos a natureza de um canal. Medir a condutância total de uma membrana a um determinado íon não é difícil e, se soubermos o número de canais que ela tem, a condutância unitária será facilmente calculada. Nas décadas de 60 e 70, muitos pesquisadores se envolveram nessa investigação, principalmente utilizando toxinas que se ligam fortemente a canais específicos. Quando marcadas radioativamente, elas permitem estimar o número de canais existentes na membrana.

Outro método independente de estimar a condutância unitária é medir as correntes iônicas com alta amplificação. Ao examinar nessa situação o traçado de corrente, vê-se que ele não é liso, porque há sempre canais se abrindo ou fechando. Esse “ruído” de fundo será tão maior quanto maior for a condutância unitária de cada canal, como pode ser facilmente percebido. A variância desse sinal permite a estimativa da condutância unitária. Esses dados corroboraram as estimativas obtidas pelo processo descrito no parágrafo anterior.

Os resultados mostraram que os canais iônicos têm condutâncias unitárias da ordem de 10^{-12} a 10^{-10} Siemens (Ohm^{-1}), isto é, são capazes de transportar de até 10^8 íons por segundo. Essa é uma taxa de transporte muito mais rápida do que a velocidade máxima de bombas (como a bomba de Na/K , de $10^3/\text{s}$) ou de carreadores (10^4 a $10^5/\text{s}$), implicando que os canais são poros que atravessam a membrana.

A seletividade de canais iônicos foi estudada principalmente por Bertil Hille, que observou que alguns cátions orgânicos pequenos são capazes de permear pelo canal de Na^+ . Comparando as dimensões desses íons ele propôs que há no poro condutor do canal de Na^+ uma constrição, a que ele chamou de **filtro de seletividade**, que é o local onde se discriminam os íons que podem daqueles que não podem passar. Para passar o íon tem que ter o tamanho certo: íons de tamanhos maiores não conseguem ultrapassar a constrição e os menores não passam porque não interagem lateralmente com todas as estruturas que formam o filtro de seletividade. A densidade superficial de carga também influencia na seletividade, e é o que permite ao canal de Na^+ discriminar esse íon do Ca^{2+} , que tem praticamente o mesmo diâmetro mas tem a densidade superficial de carga duas vezes maior.

Quanto à dependência de potencial, o modelo de HH se manteve como padrão de referência, com algumas adaptações quando utilizado em outros tecidos. Uma predição importante do modelo foi confirmada independentemente por Clay Armstrong e Francisco Bezanilla (nos EUA) e por Eduardo Rojas e Richard Keynes (na Inglaterra): há movimentos mensuráveis de carga da membrana em resposta à despolarização, que podem ser atribuídas ao movimento das partículas m e n . Esses movimentos de carga dão origem às chamadas **correntes de comporta** (*gating*).

A partir do início da década de 80, duas grandes descobertas vieram a revolucionar o estudo de canais iônicos. A primeira, devida a Erwin Neher e Bert Sakmann na Alemanha, foi a invenção da técnica de *patch clamp*, que permite o registro da corrente unitária de canais iônicos *in situ* na membrana celular – ou seja, a atividade elétrica de um único canal –, tornando possível a medida direta da condutância unitária dos diferentes tipos de canais. Essa medida comprovou que os canais são poros que se abrem e fecham, e a sua permanência em cada um desses estados depende de fatores como o potencial de membrana e presença de agonistas ou moduladores, conforme o tipo de canal. Essa técnica também permitiu o estudo eletrofisiológico de células pequenas, como neurônios, que anteriormente eram inacessíveis a esses estudos.

A outra descoberta foi a clonagem e seqüenciamento dos canais, o que abriu caminhos para a sua identificação como proteínas transmembrana e a determinação da estrutura desses canais. Dos canais iônicos dependentes de voltagem, o primeiro a ser clonado foi o canal de sódio, o que foi conseguido pelo grupo de Shosaku Numa no Japão. Esses pesquisadores seqüenciaram o clone obtido do peixe elétrico e mostraram que ele é constituído de uma seqüência de quase 2.000 aminoácidos. Eles identificaram a existência de segmentos ricos em aminoácidos hidrofóbicos, que poderiam constituir os segmentos do canal que atravessam a membrana (que, como se sabe, tem seu interior hidrofóbico). Com base nos resultados obtidos, foram capazes de propor pela primeira vez uma estrutura para os canais de Na^+ , que veremos mais adiante.

O PATCH CLAMP

Para a execução desta técnica é necessária uma micropipeta de vidro, construída a partir de tubo capilar, que é estirado por calor até formar uma ponta polida e com diâmetro

em torno de $1\ \mu\text{m}$. Se tocarmos a superfície da membrana celular com a micropipeta (que é preenchida com uma solução fisiológica apropriada) podemos obter, depois de uma suave sucção, uma alta aderência entre a membrana e a superfície interna do vidro, selando qualquer contato entre o interior da pipeta e o meio externo. Podemos identificar a existência deste selamento pelo aparecimento de uma altíssima resistência elétrica entre esses dois compartimentos – maior do que $1\ \text{gigaOhm}$ ($10^9\ \Omega$), razão pela qual nos referimos ao “giga-selo”.

Nessa situação, se houver um canal situado na pequena área de membrana circunscrita pela ponta da pipeta (*patch* de membrana), toda a corrente que passa por este canal poderá ser capturada e registrada por um amplificador apropriado conectado ao interior da pipeta. Essa configuração é denominada “aderida à célula” (*cell-attached*), e permite estudar a atividade desse canal exposto a um meio externo conhecido (solução da pipeta) e ao meio interno fisiológico (citossol), podendo-se controlar, pelo menos em parte, o potencial através da membrana em estudo, que será igual ao potencial de repouso da célula menos o potencial imposto no interior da pipeta (Figura 6.17).

Partindo da situação da pipeta aderida à célula, podemos aplicar uma sucção mais forte, a ponto de romper o *patch* de membrana que sela a ponta da pipeta. A aderên-

cia da membrana celular à parede da pipeta costuma ser tão grande que ela se manterá. Nesta situação se estabelece uma continuidade física entre o interior da pipeta e o interior da célula. Isto faz com que rapidamente a composição iônica no interior da célula se iguale à da solução na pipeta. As correntes iônicas através da membrana da célula podem ser capturadas e registradas pelo amplificador conectado à pipeta. Neste caso se diz que temos a configuração de “célula inteira” (*whole cell*), exatamente por sermos capazes de registrar a corrente de toda a membrana celular. Essa configuração é útil quando queremos identificar todas as correntes que ocorrem na célula, ou quando queremos ensaiar alguma droga que atua em canais iônicos. Ela permite controlar não só o potencial através da membrana da célula (uma vez que o potencial intracelular será igual ao da pipeta, quando se tomam os devidos cuidados), como também a composição iônica do meio intracelular, porque ele rapidamente se equilibra com a solução contida na pipeta (Figura 6.17). Este aspecto é uma grande vantagem quando se quer ter controle sobre as composições iônicas dos dois lados da membrana, porém pode ser uma desvantagem, quando algum fator solúvel intracelular é importante para o funcionamento do canal, uma vez que ele será “lavado” do interior da célula. Uma forma de impedir esse efeito indesejável, dependendo do tamanho

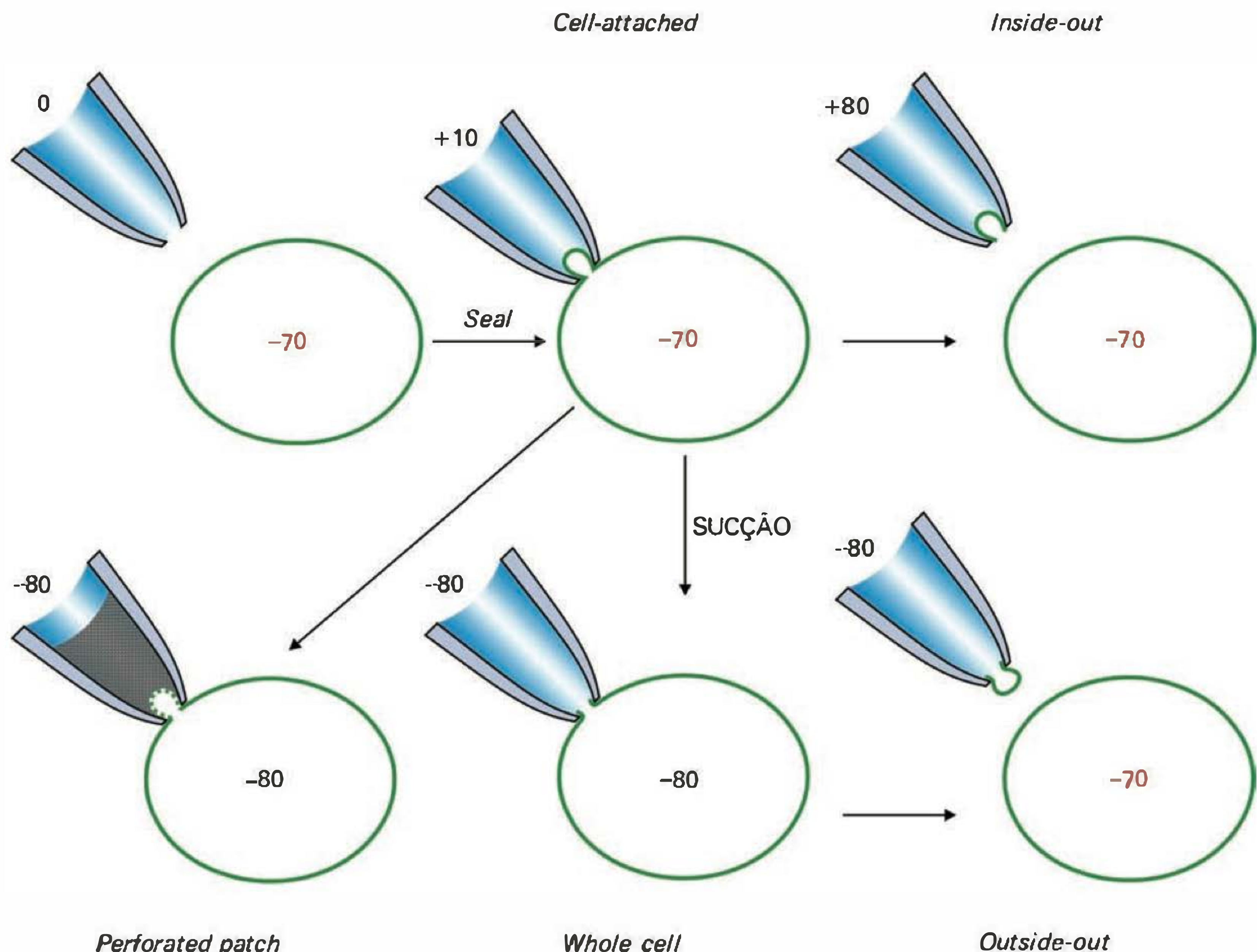


Fig. 6.17 A técnica de *patch clamp* em suas principais modalidades. Os números indicam os valores em que são tipicamente mantidos os potenciais dentro da pipeta e da célula antes do pulso de teste. Observe que os potenciais em vermelho estão fora do controle do experimentador, e os valores assinalados são médios.

do fator solúvel, é utilizar substâncias como a nigericina e a nistatina, que formam poros na membrana do *patch*, como alternativa ao rompimento dessa membrana (Figura 6.17). Nesta situação, denominada *patch perfurado*, há o controle do potencial do interior da célula sem a perda de macromoléculas intracelulares.

Em algumas situações deseja-se estudar um ou poucos canais, porém com pleno controle do potencial sobre eles, bem como da composição iônica em ambos os lados da membrana. Isto é conseguido retirando-se o fragmento da membrana aderido à ponta da pipeta. Se recuarmos a pipeta a partir da configuração aderida à célula, em meio sem Ca^{2+} , o *patch* de membrana se mantém e o canal nele contido fica com a sua face interna voltada para o banho e a face externa banhada pela solução da pipeta. Como pode ser visto, teremos assim a possibilidade de determinar a composição iônica de ambos os lados da membrana, bem como o seu potencial. Adicionalmente, torna-se muito fácil alterar rapidamente a composição da solução que banha a face interna da membrana. Essa configuração é denominada “lado interno para fora” (*inside-out*) (Figura 6.17).

Alternativamente, podemos retirar a pipeta a partir da configuração de célula inteira. Em meio com Ca^{2+} a membrana se rompe e o pedaço preso à ponta da pipeta tende a se fechar formando uma meia vesícula, que se interpõe entre o interior da micropipeta e o meio externo. Se esse pedaço de membrana contém um ou poucos canais, poderemos estudá-los controlando as composições das soluções em ambos os lados da membrana, bem como com pleno controle do potencial elétrico transmembrana. Nessa configuração, chamada “lado externo para fora” (*outside-out*), podemos facilmente e rapidamente modificar a composição da solução que banha o lado externo da membrana (Figura 6.17).

Vejam agora que tipo de informação trás a técnica de *patch clamp*, nas suas várias configurações.

As modalidades “célula inteira” e “*patch perfurado*” fornecem informações semelhantes às descritas para o *voltage clamp* convencional, mas possibilitaram a aplicação dessa técnica a um amplo e diversificado universo de células, principalmente células pequenas que, de outra forma, não poderiam ser estudadas eletrofisiologicamente. Isso foi especialmente importante para estudo de neurônios e permitiu identificar diferentes subtipos de canais, como veremos adiante.

A possibilidade de estudo de canais unitários, permitida pelas modalidades “aderida à célula”, “lado externo para fora” e “lado interno para fora”, abriu novas e extraordinárias possibilidades para o estudo dos canais iônicos. A Figura 6.18 mostra o registro de uma corrente através de um canal de K^+ tomada ao longo de alguns décimos de segundo. Podemos observar que a corrente varia em torno de dois valores: 0 e 6 pA (6×10^{-12} A). O valor zero ocorre quando o canal está fechado e o outro quando ele se abre. Os valores obtidos não são exatos, o que decorre da existência de uma variação basal na corrente (ruído) provocada pelo movimento termoiônico das moléculas da solução e de todos os componentes do sistema, inclusive do amplificador. Esse ruído pode ser reduzido, mas não eliminado – só seria eliminado na temperatura de zero absoluto. Os registros mostram um fenômeno que era previsto teoricamente, mas não tinha sido ainda demonstrado: em

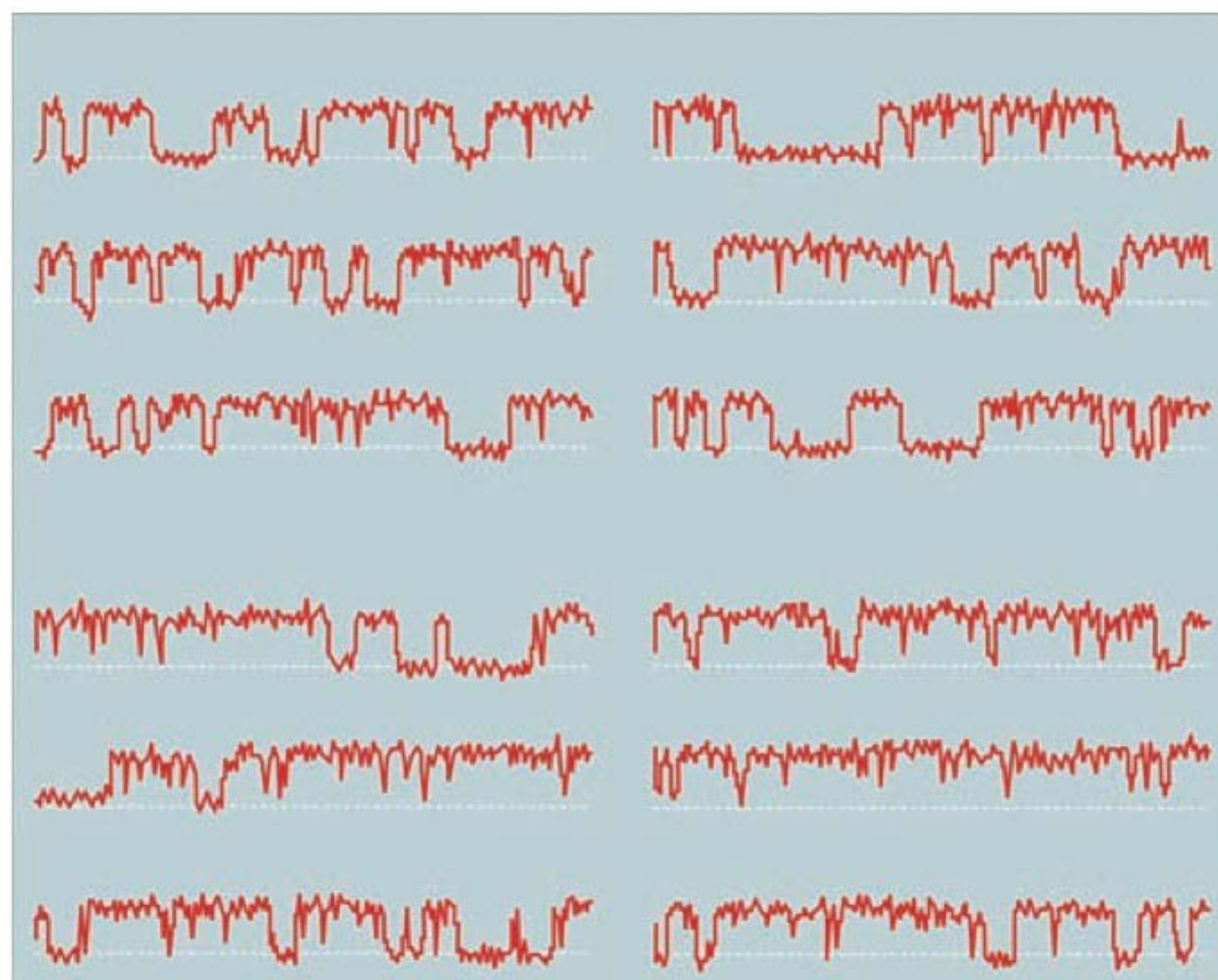


Fig. 6.18 Registro obtido de um *patch* de membrana na configuração “lado interno para fora”. A linha pontilhada mostra o nível zero de corrente (canal fechado). O tempo que o canal fica aberto (ou fechado) é aleatório: a probabilidade de o canal fechar (ou abrir) não depende do tempo que ele permaneceu aberto (ou fechado).

relação à sua propriedade de conduzir, os canais têm apenas dois estados: aberto e fechado (note que há algumas poucas exceções, com condutâncias intermediárias, sem interesse para nós). O canal não fica meio aberto. Como podemos entender então que em um determinado potencial a condutância de uma membrana pode ser uma fração da condutância máxima? Isto significa apenas que, a cada tempo, apenas uma fração dos canais está aberta. Para expressarmos isso, podemos utilizar a Equação 4 ligeiramente modificada.

$$G = p \times n \times g \quad (5)$$

onde p é a probabilidade de o canal estar aberto em uma dada condição e n é o número total de canais presentes na membrana.

O termo p introduz um conceito importante no estudo dos canais iônicos, que é o de que seu comportamento não pode ser previsto com exatidão, mas apenas como probabilidade. Para ficar mais claro, consideremos um *patch* de membrana com um único canal de sódio. Quando esse canal sai de um potencial de -100 mV e vai para um potencial de 0 mV, ele terá uma alta probabilidade de se abrir rapidamente, e em seguida de se fechar, pela inativação. No entanto, se fizermos esse protocolo repetidamente, veremos que por vezes a sua abertura será mais lenta, que a inativação poderá ser ora mais lenta ora mais rápida, e haverá ocasiões em que o canal não se abrirá. Em outras palavras, o mesmo canal e nas mesmas condições poderá ter comportamentos diversos (sempre lembrando que há comportamentos mais prováveis). Isso é ilustrado na Figura 6.19, que mostra resultados de um experimento como o descrito. O somatório das correntes obtidas em cada registro experimental reproduz a cinética típica da corrente de Na^+ , isto é, aquela gerada por muitos canais.

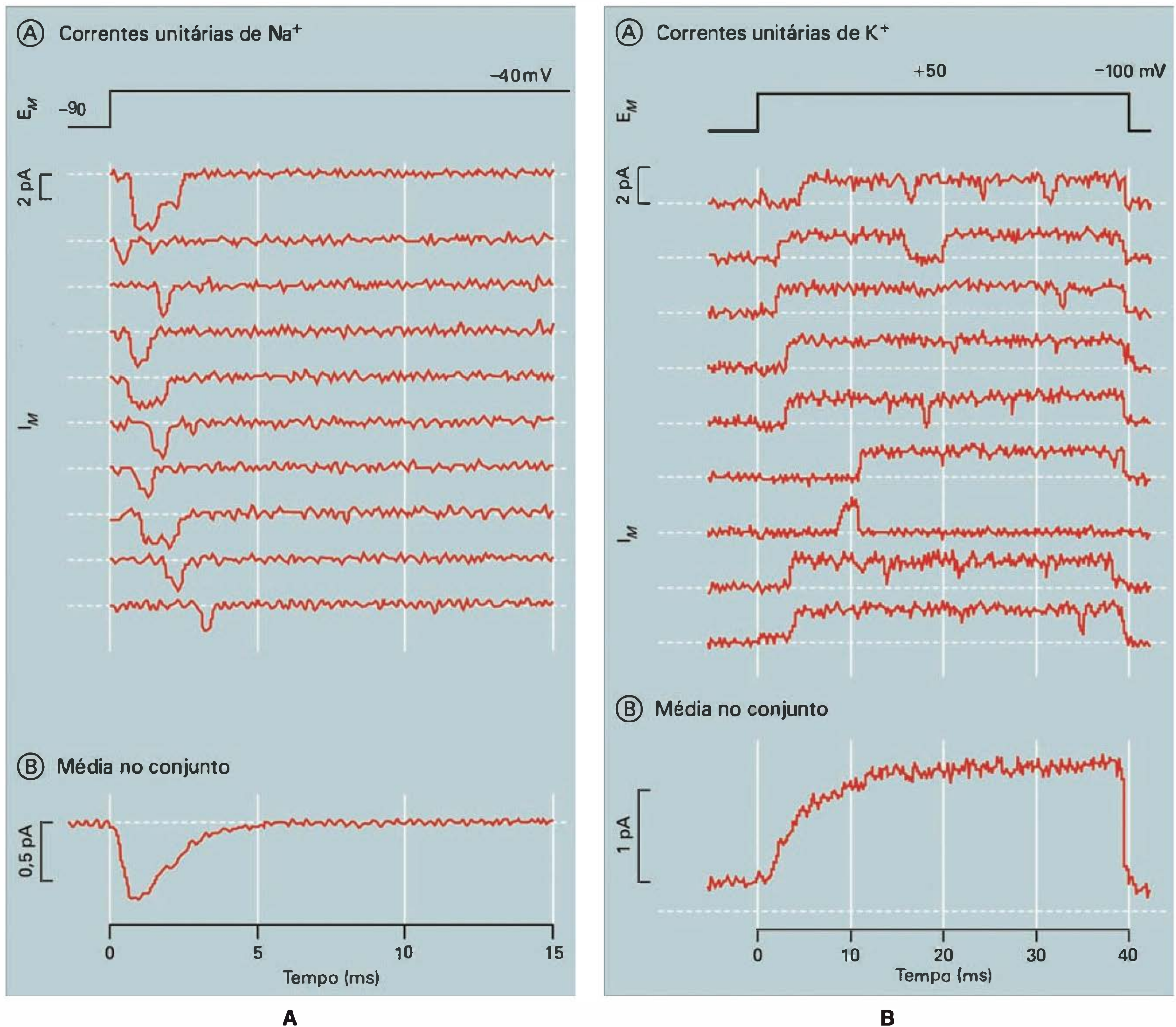


Fig. 6.19 (A) Correntes unitárias de Na⁺ obtidas por *patch clamp* na modalidade “lado de fora para fora”, quando a membrana é despolarizada a -40 mV (ver traçado do potencial na curva superior). Em todos os traçados há a abertura de um único canal, exceto no primeiro, onde dois canais ficam abertos simultaneamente por algum tempo. O somatório dessas correntes individuais (juntamente com outros 342 traços registrados do mesmo *patch* de membrana nas mesmas condições, mas não mostrados) exibe o perfil típico de uma corrente macroscópica de Na⁺, gerada por algumas centenas de canais. (B) Resultados de experimento semelhante ao anterior, feito com *patch* de membrana contendo canal de K⁺. O potencial durante o pulso de teste foi de +50 mV (ver perfil do potencial no traçado superior). Cada registro mostra o comportamento de um único canal presente no *patch* de membrana. O somatório dessas correntes (juntamente com as de outros 31 registros não mostrados) apresenta uma cinética igual à das correntes macroscópicas de K⁺.

FISIOLOGIA MOLECULAR DOS CANAIS IÔNICOS

Com o caminho aberto pelo trabalho pioneiro do grupo Numa, uma extraordinária diversidade de canais foi clonada e seqüenciada, revelando vários de seus aspectos estruturais. Verificou-se também que a maioria dos canais iônicos dependentes de voltagem é constituída de uma ou mais subunidades que formam o canal propriamente dito – que contém o poro condutor –, associadas a subunidades acessórias cuja presença altera as propriedades cinéticas do canal ou o seu nível de expressão. Como será

visto, ainda há muito a ser aprendido e análises genéticas têm revelado que várias doenças hereditárias de etiologia desconhecida têm sua origem em mutações deletérias em canais iônicos.

O conhecimento da seqüência de aminoácidos forneceu pistas muito importantes para se deduzir a disposição destas seqüências através da membrana, o que foi confirmado por experimentos onde se verificou a acessibilidade de diferentes aminoácidos a reagentes intra ou extracelulares. Outra abordagem importante é a substituição, por mutação sítio dirigida, de um ou mais aminoácidos específicos para se testar a importância funcional deles. Esse

grande esforço de vários laboratórios do mundo inteiro gerou modelos para os canais iônicos que permitiram a compreensão de grande parte de suas funções. Uma visão mais detalhada foi alcançada com a determinação recente da estrutura tridimensional do canal de K^+ dependente de voltagem ($K_v1.2$), que está mostrada na Figura 6.20. Para facilitar a visualização e identificação, a figura também mostra o esquema ainda mais simplificado deste canal. Como pode ser visto, o canal $K_v1.2$ (como os demais canais de K^+ dependentes de voltagem) se origina do arranjo radial de quatro subunidades α , formando um tetrâmero. Cada subunidade α tem seis segmentos transmembrana com estrutura secundária predominantemente em α -hélice. Esses segmentos são denominados S1 a S6, de acordo com a sua posição na estrutura primária da subunidade, S1 sendo o mais próximo do N-terminal. Há ainda uma alça que atravessa parcialmente a espessura da membrana, chamada alça P. A alça P é constituída, em parte, por um curto segmento em α -hélice e por um segmento estendido. A alça estabelece um estreitamento do poro condutor, que corresponde ao filtro de seletividade previsto por Hille. Na face intracelular da membrana, os segmentos S5 e S6 se aproximam e constituem a provável comporta que permite a abertura e o fechamento do canal. Uma observação muito importante foi a que o segmento S4, embora predominantemente hidrofóbico, possui cargas positivas, dispostas periodicamente uma a cada três aminoácidos, no total de sete cargas. Essas cargas positivas se devem à presença dos aminoácidos básicos arginina e lisina (principalmente o primeiro), que têm carga positiva na sua cadeia lateral no pH fisiológico. Numa hipótese que esse segmento seria o responsável por conferir ao canal a sua dependência de voltagem característica. De fato, mutações que removem essas cargas reduzem a dependência de voltagem e a corrente de comporta. Isto significa que, durante o repouso, cargas do segmento S4 ficam voltadas para o meio interno, atraídas pelo potencial negativo. Quando esse potencial é reduzido ou invertido, elas tendem a ficar expostas ao meio externo. De uma maneira ainda não compreendida,

isso é acompanhado de uma mudança conformacional que abre o canal, provavelmente afastando os segmentos S5/S6 na parte intracelular do canal. O mais interessante é que todas essas evidências, utilizando técnicas modernas e mostrando detalhes estruturais importantes, vieram corroborar o modelo HH, que previa a existência de quatro partículas carregadas – que correspondem aos segmentos S4 de cada uma das quatro subunidades – que se moveriam independentemente e assim permitiriam a abertura dos canais de K^+ . Isso em uma época em que não se sabia sequer a natureza dos canais iônicos. O único reparo nessa previsão é que parece que os movimentos dos segmentos S4 não são tão independentes como postulado por Hodgkin e Huxley.

E os canais de Na^+ ? Embora tenham sido os primeiros canais dependentes de voltagem clonados, ainda não temos a estrutura cristalina desses canais, mas há um notável paralelismo entre eles e o que vimos antes. Começemos pelas diferenças: os canais de K^+ dependentes de voltagem têm aproximadamente um quarto do número de aminoácidos dos canais de Na^+ , estes com cerca de 2.000 aminoácidos. A Figura 6.21 mostra a topologia dos segmentos transmembrana da subunidade α destes canais. Observe que ele é constituído de quatro domínios, cada um deles com uma estrutura semelhante à subunidade α do canal de K^+ , isto é, com seis segmentos transmembrana predominantemente em α -hélice, uma alça P e o segmento S4 com uma carga positiva a cada três aminoácidos (o total de cargas, de quatro a oito, varia conforme o domínio). Há um elevado grau de identidade das seqüências de aminoácidos desses domínios, principalmente quando comparamos o domínio I com o III e o II com o IV. O significado dessa homologia será discutido adiante.

Por ter essa estrutura, a subunidade α do canal de Na^+ dependente de voltagem não forma tetrâmero, uma vez que ele já contém os quatro domínios. Podemos dizer que forma um pseudotetrâmero. Os outros aspectos estruturais são análogos aos apresentados na discussão dos canais de K^+ . No entanto, há uma característica já descrita por Hodgkin e Huxley que precisa ser explicada: a inativação.

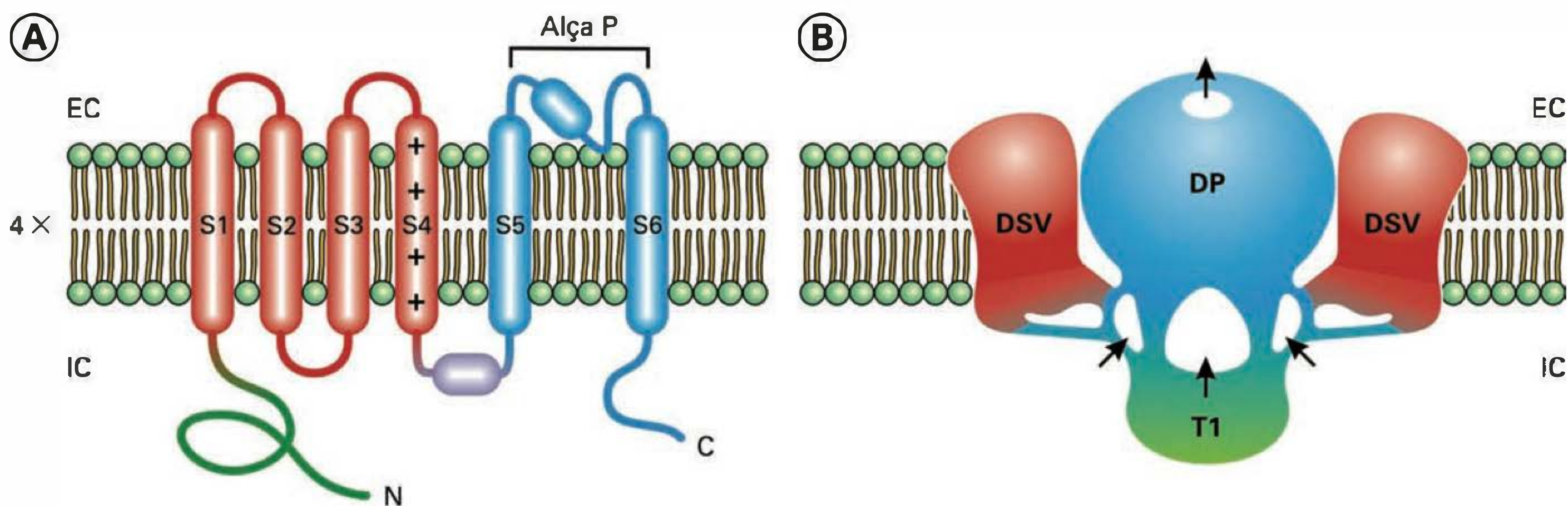


Fig. 6.20 Estrutura típica de um canal de K^+ dependente de voltagem. (A) Topologia dos segmentos transmembrana de uma das quatro subunidades formadoras do canal. Note que o segmento S4 é rico em cargas positivas, e sua topologia o torna sensível ao potencial de membrana. O segmento linear da alça P forma, juntamente com os segmentos equivalentes das outras três subunidades, parte do poro condutor. (B) Visão esquemática do canal de K^+ , mostrando o domínio do poro (DP), o domínio sensível a voltagem (DSV) e uma região complementar (T1).

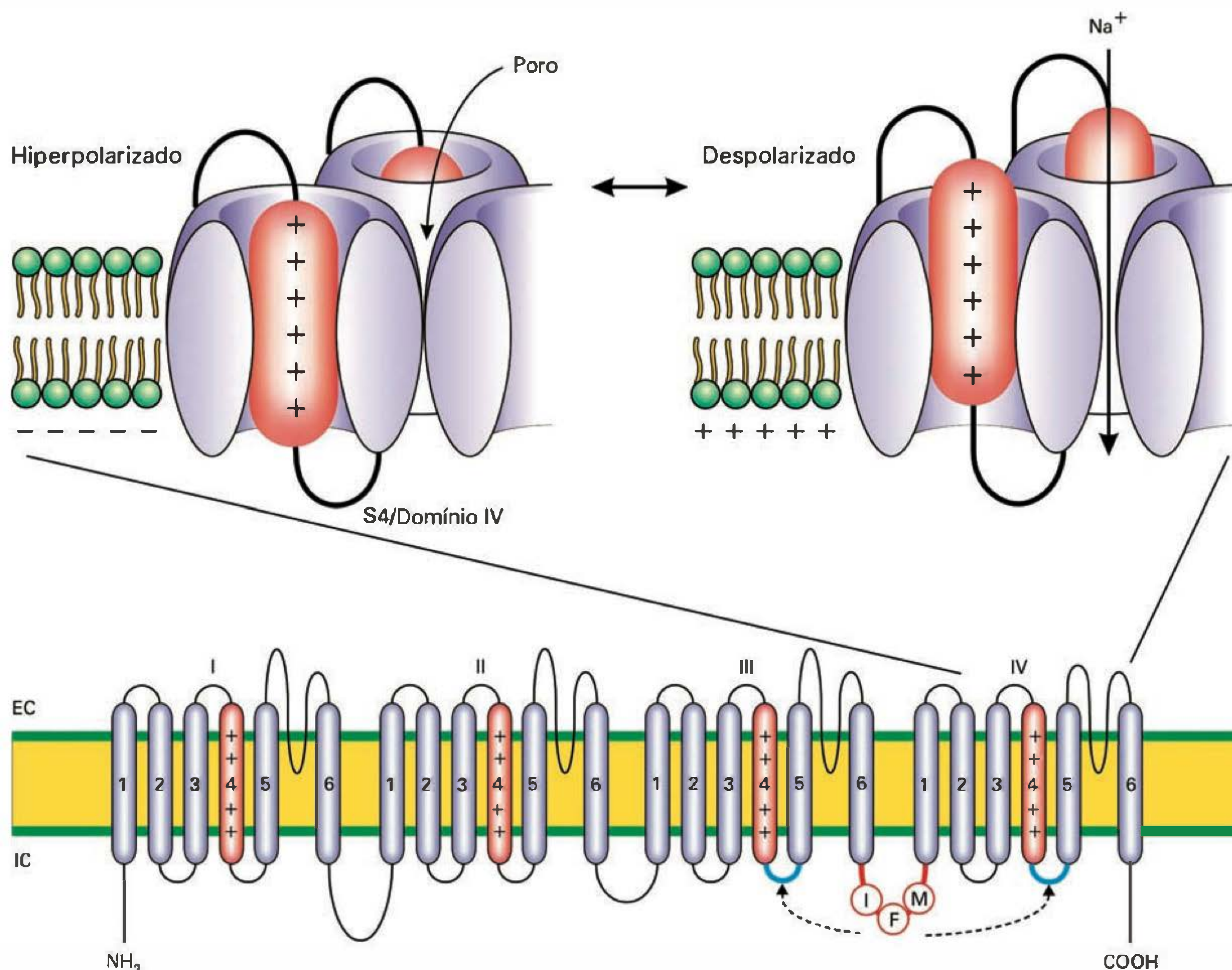


Fig. 6.21 Topologia da subunidade alfa do canal de Na⁺. Observe que o canal tem quatro domínios (I-IV), cada um deles semelhante a uma subunidade do canal de K⁺ (mostrada na figura anterior). Cada domínio contém um segmento S4 carregado positivamente. O esquema acima mostra uma das hipóteses explicativas de como ocorre o movimento dos segmentos S4 em resposta a uma despolarização, e a conseqüente abertura do canal.

Foi possível identificar a alça intracelular situada entre os domínios III e IV (ou seja, entre o segmento S6 de III e o S1 de IV) como responsável pela inativação, e que, por isso mesmo, passou a ser chamada de alça h. De fato, nessa alça há uma seqüência de aminoácidos isoleucina-fenilalanina-metionina que é muito conservada em canais de Na⁺ das espécies conhecidas. A troca de um desses aminoácidos reduz significativamente a inativação, e a substituição ou deleção dos três a abole. Há muitas evidências de que, uma vez aberto o canal, a alça h se dobraria como uma tampa, obstruindo o poro condutor pela sua abertura interna.

Relembrando o modelo HH, ele previa que a abertura dos canais de Na⁺ dependeria do movimento independente de três partículas carregadas *m* e do movimento de uma partícula carregada *h*. Será que ele é consistente com as novas informações funcionais e estruturais dos canais de Na⁺? Há fortes evidências de que o movimento de cada segmento S4 não é independente, e que o segmento S4 do domínio IV se move mais lentamente. O papel de cada um dos segmentos S4 ainda é motivo de intensa investigação, mas as evidências sugerem que os segmentos S4 dos domínios I, II e III estão envolvidos com a ativação e os S4 dos domínios III e IV com a inativação.

DIVERSIDADE DE CANAIS IÔNICOS

A possibilidade de explorar correntes de um amplo e variado número de tipos celulares e a identificação genética de diversos tipos de canais iônicos permitiram identificar uma enorme variedade de tipos de canais iônicos. De fato, já foram identificados no homem mais de 400 genes relacionados com canais iônicos. Esses canais diferem entre si pelo modo como são ativados, pela sua sensibilidade a agonistas extracelulares, moduladores intracelulares e agentes farmacológicos, pelas suas características cinéticas, pela capacidade de conduzir corrente e pelas suas características estruturais – desde a estrutura primária à quaternária. O fato de eles se expressarem diferentemente nos diversos tecidos confere a cada tecido propriedades peculiares e proporciona às células onde são expressos características próprias para a sua fisiologia. O poro condutor desses canais é formado por uma ou mais subunidades transmembrana, que frequentemente estão associadas a subunidades acessórias, com função moduladora. Do ponto de vista da estrutura das subunidades que formam o poro, os canais podem ser classificados nas seguintes famílias (Figura 6.22):

- **Canais tetraméricos ou pseudotetraméricos** – são canais envolvidos com a manutenção do potencial de repouso, geração do potencial de ação, transdução do sinal elétrico em sinalização intracelular ou modulação desses fenômenos. Desta família fazem parte os canais de K^+ e de Na^+ já descritos. Eles parecem ter se originado de canais tetraméricos de K^+ primitivos, encontrados em genomas bacterianos mas com funções ainda desconhecidas. Alguns desses genes sofreram duplicação, dando origem a canais com dois domínios (que, ao se organizarem em dímeros, seriam capazes de formar um poro funcional). Uma nova duplicação gênica deu origem aos canais pseudotetraméricos de Ca^{2+} e de Na^+ . A maior semelhança entre os domínios I e III, bem como de II e IV, nos canais de Na^+ e de Ca^{2+} suporta essa conclusão.
- **Canais pentaméricos** – são canais cujo poro é formado por cinco subunidades. Esses canais têm como principal característica a de serem acionados pela ligação de neurotransmissores. Eles são extremamente importantes na transmissão sináptica.
- **Canais hexaméricos** – esse tipo de canal é o que forma as conexões existentes entre vários tipos de células, através das estruturas chamadas *gap junctions*.
- **Canais diméricos** – canais seletivos ao ânion Cl^- , chamados *ClC*, são ativados pelo potencial de membrana, por íons Ca^{2+} ou alterações no pH. Estão envolvidos na regulação da excitabilidade de fibras musculares esque-

léticas e lisas, no transporte de $NaCl$ no rim e na acidificação de organelas intracelulares. Foram clonados pelo grupo de Thomas Jentsch na Alemanha, que demonstrou que eles se constituem de duas subunidades iguais, formando um dímero. Cada subunidade é formada por uma complexa estrutura de 17 segmentos intramembrana em α -hélice. Curiosamente, cada subunidade forma um poro condutor, e assim cada canal exibe dois poros. Uma das doenças genéticas mais graves, a fibrose cística, tem sua origem devido à mutação em um tipo de canal de Cl^- chamado CFTR.

Veremos em seguida alguns dos tipos mais importantes de canais já caracterizados, sem a intenção de descrever todos os tipos conhecidos. A nomenclatura normalmente se refere ao íon ao qual o canal é mais permeante, embora essa regra não prevaleça em alguns casos onde a seletividade do canal é baixa.

CANAIS TETRAMÉRICOS OU PSEUDOTETRAMÉRICOS

Canais de K^+

Dos canais iônicos dependentes de voltagem esse é o tipo que apresenta maior diversidade, tanto estrutural quanto funcional. Podemos distinguir os canais de K^+ dependentes de voltagem (K_v), os canais ativados por Ca^{2+} (K_{Ca}),

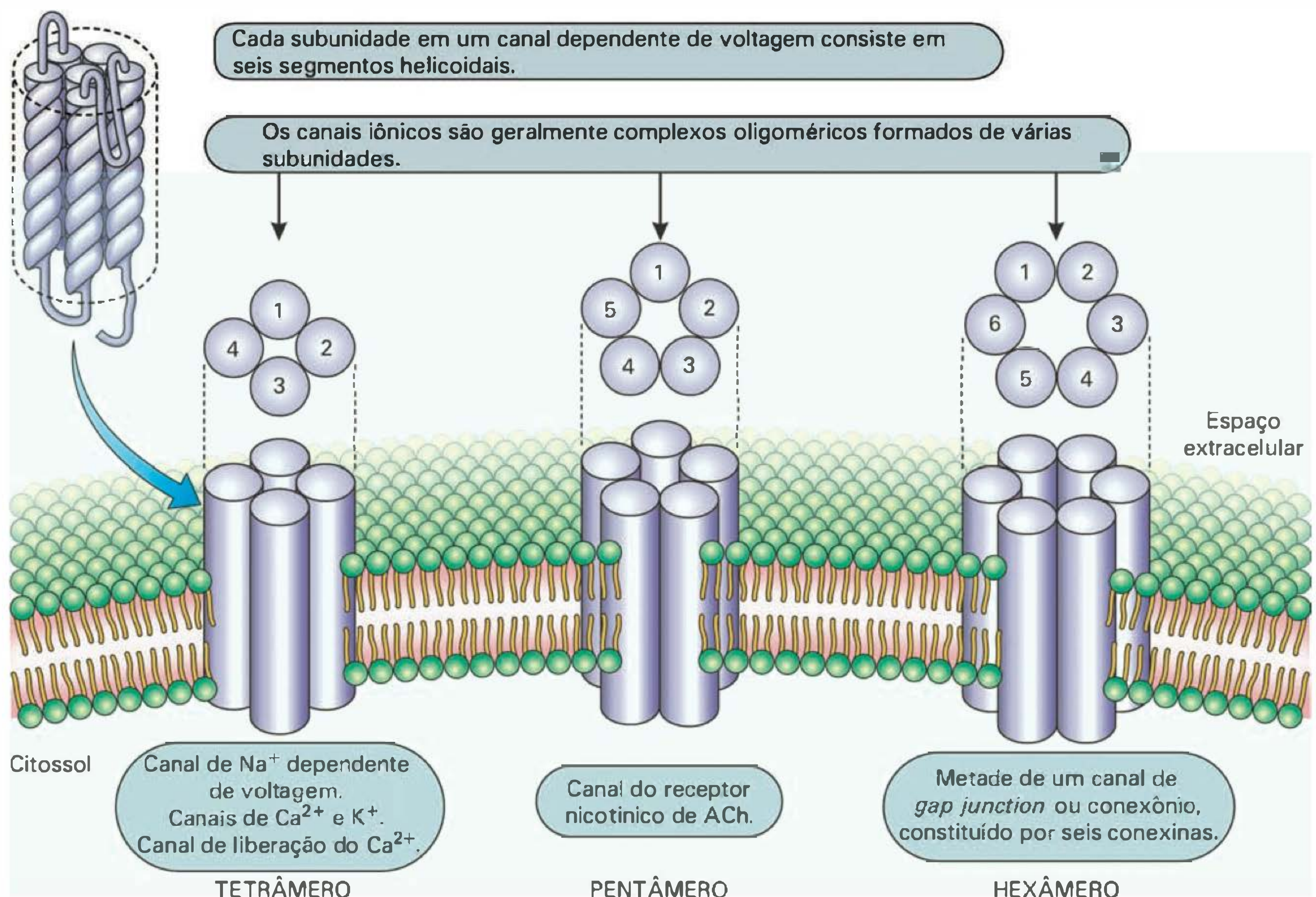


Fig. 6.22 Esquema da organização tridimensional dos três principais tipos de canais iônicos. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 164, Fig. 6.17.)

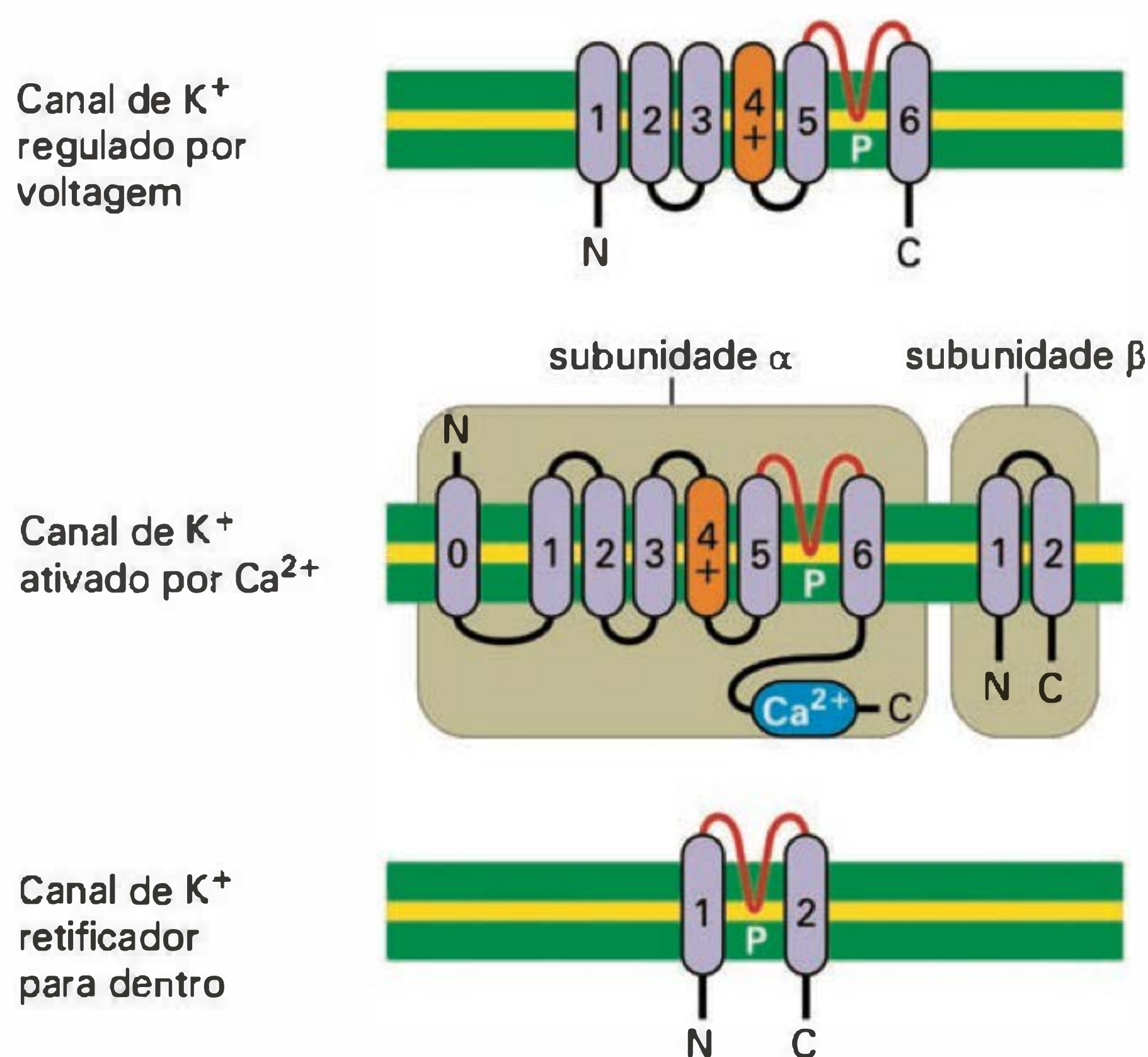


Fig. 6.23 Topologia esquemática das subunidades que constituem os principais subtipos de canais de K^+ . Observe que os canais dependentes de voltagem possuem segmento transmembrana com cargas positivas. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 168, Tabela 6.2 (2), (6) e (7).)

os canais retificadores de influxo (K_{ir}) e os canais de dois poros ($K2P$) (Figura 6.23).

A estrutura do canal de K^+ descrita anteriormente se refere apenas ao canal sensível a voltagem, do qual já se conhecem os subtipos K_v1 a K_v12 . Tipicamente eles estão envolvidos nos mecanismos de repolarização da célula, e portanto estão implicados no controle da excitabilidade e permitem que os potenciais de ação de nervos e músculos esqueléticos sejam curtos. Há evidên-

cias do envolvimento de mutação do canal $K_v1.1$ em um tipo de epilepsia familiar. A primeira corrente de K^+ , que foi descrita originalmente no axônio gigante da lula, não exibia inativação, porém foram identificados outros subtipos onde a inativação é muito significativa ($K_v1.4$, $K_v3.4$). Estes canais têm um importante papel na regulação de frequência de respostas de neurônios, inclusive de marca-passos, onde foi mostrado que a presença da inativação é essencial para garantir a estabilidade da frequência do marca-passo.

A inativação rápida desses canais, quando presente, se deve à sua porção N-terminal da subunidade α , que tem uma estrutura globular e é ligada, por uma cadeia peptídica curta, ao segmento S1 do canal. Quando o canal é ativado, ele expõe um sítio em sua extremidade intracelular, ao qual a estrutura globular pode se ligar, obstruindo dessa forma o canal – inativando-o. A deleção desta estrutura globular remove a inativação rápida da corrente (Figura 6.24). A adição subsequente do peptídeo correspondente à porção globular é capaz de restaurar a inativação, cuja velocidade passa a ser dependente da concentração do peptídeo.

Freqüentemente esses canais estão associados a subunidades acessórias (subunidades $\beta1$ e $\beta2$).

Canais de K^+ dependentes de Ca^{2+} - K_{Ca} – Sua abertura é favorecida pelo aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} e pela despolarização da membrana. São também conhecidos como canais de alta condutância, razão pela qual recebem também os nomes de BK (de *big conductance*) ou MaxiK (*maximal conductance*). Existem também subtipos com condutância baixa e intermediária. Sua importância fisiológica está no fato de que impedem que uma célula fique anormalmente carregada de Ca^{2+} e despolarizada. Esse é um importante mecanismo de proteção para a célula, por evitar excitação prolongada. É um alvo de grande interesse para o controle da hipertensão arterial, porque pode promover o relaxamento de músculos lisos em contração, se estimulado.

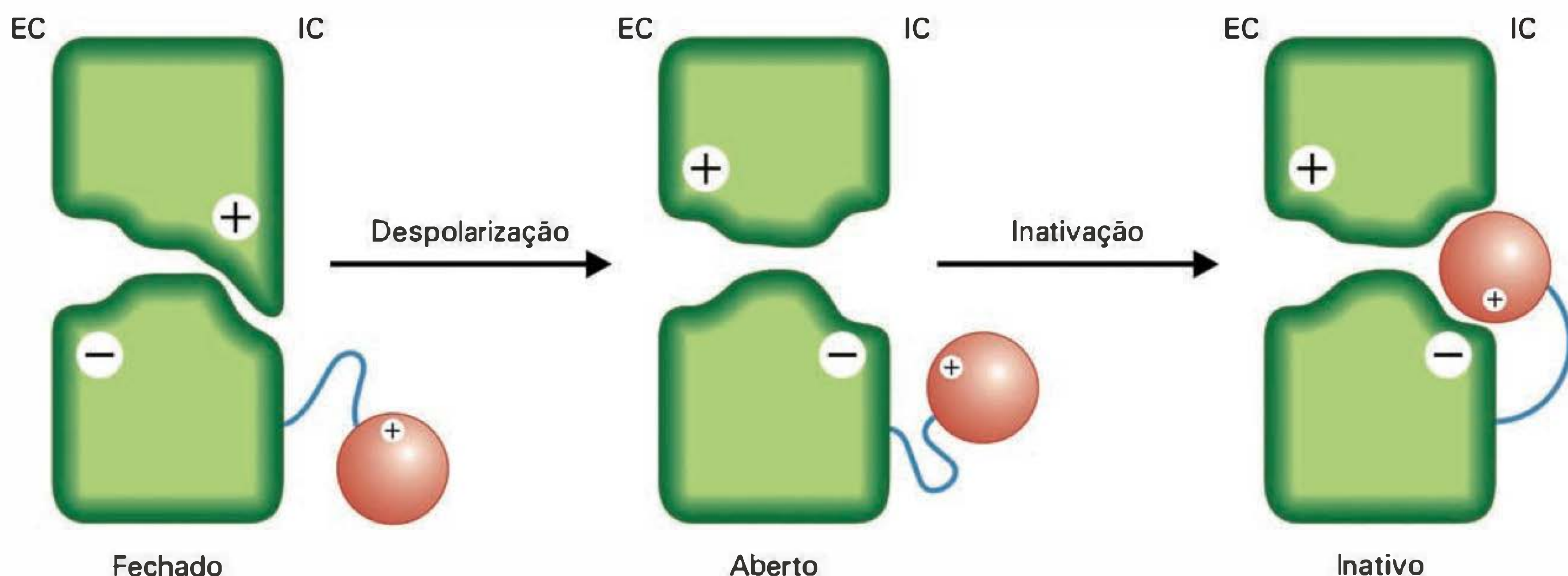


Fig. 6.24 Inativação em canais de K^+ . Representação esquemática do mecanismo da inativação de canais de K^+ tipo $K_v1.4$ e $K_v3.4$, visto lateralmente (esquema superior) ou pelo lado intracelular (esquema inferior). Observe que a abertura do canal abre um espaço onde a sua extremidade N-terminal globular pode se ligar, obstruindo o canal (inativando-o).

Os canais K_{ir} não são ativados por despolarização, o que faz com que estejam abertos no potencial de repouso. Sua estrutura é desprovida dos segmentos S1 a S4, o que permite entender a ausência da dependência de voltagem. Os segmentos transmembrana presentes (M1 e M2) têm homologia com os segmentos S5 e S6, que são os segmentos formadores do poro condutor, juntamente com a alça P. Representam uma classe primitiva de canais de K^+ , presentes inclusive em bactérias. Exibem a característica de conduzirem melhor corrente quando o gradiente eletroquímico é favorável à entrada de K^+ , do que quando é favorável à sua saída. Por essa razão recebem esse nome, do inglês *inward rectifier*, que podemos traduzir como **retificadores de influxo**. Esse fenômeno é, em grande parte, devido ao bloqueio pelo lado interno do canal por íon Mg^{2+} , que consegue entrar no vestíbulo interno do poro, mas não atravessá-lo. O canal funciona então como uma espécie de válvula, em que a entrada de K^+ não é prejudicada, porque ele consegue deslocar o Mg^{2+} , mas o mesmo não ocorre com a saída de K^+ . Estes canais são muito importantes na manutenção do potencial de repouso das células e, pelo fato de conduzirem mal o K^+ de dentro para fora, não contrapõem-se à despolarização durante o PA, quando o K^+ tenderia a sair. Isso é especialmente importante em tecidos como o coração, que têm um potencial de ação prolongado.

Um dos subtipos dessa família que merece especial ênfase são os canais de K^+ sensíveis a ATP (K_{ir} 6.1 e 6.2). Esses canais são bloqueados por ATP intracelular, e só passam a conduzir quando a concentração desse nucleotídeo é reduzida. Sua estrutura é semelhante à dos K_{ir} , contendo apenas dois segmentos transmembrana em cada subunidade α . São extremamente importantes no controle da secreção de insulina pelas ilhotas pancreáticas, e os hipoglicemiantes orais agem inibindo-os. Estão presentes também em músculos esqueléticos e cardíacos, onde parecem ter importância na fadiga muscular, o que impede uma depleção grave do ATP intracelular. Participam também de vias nociceptivas (relacionadas com a dor).

Essas diferenças estruturais e funcionais permitem uma multiplicidade de funções específicas para diferentes tipos de canais de K^+ . Este fato torna os canais de K^+ alvos especiais para novos fármacos, que podem agir especificamente em um subtipo de canal, alterando assim um grupo de células e um tipo de função restritos.

Canais de Na^+

Como visto anteriormente, os canais de Na^+ dependentes de voltagem são envolvidos nos processos de geração e condução de potenciais de ação. Exibem menor diversidade do que os canais de K^+ , e mesmo os diferentes subtipos são funcionalmente semelhantes. Podemos distingui-los pela sensibilidade a uma toxina chamada **tetrodotoxina (TTX)**, que está presente em peixes da família do baiacu. Os canais sensíveis à TTX são aqueles classicamente envolvidos com a geração de condução dos potenciais de ação de nervos periféricos e dos músculos esqueléticos. Os canais insensíveis à TTX estão presentes em nervos e neurônios associados a vias de sensibilidade à dor, e estão aumentados em casos de dores neuropáticas. Os canais de Na^+ típicos do músculo cardíaco têm uma sensibilidade intermediária à TTX. Pela sua importância na geração e condução dos potenciais

de ação, esses canais tornaram-se alvos de vários tipos de toxinas, além da TTX, selecionadas na evolução para defesa ou predação. Venenos de moluscos de gênero *Conus* contêm toxinas peptídicas que bloqueiam canais de Na^+ . Venenos de aranhas e escorpiões provocam uma hiperexcitabilidade generalizada, seja por tornarem canais de Na^+ mais sensíveis a pequenas despolarizações, seja por mantê-los abertos por mais tempo, por reduzirem acentuadamente a velocidade de inativação. O resultado em ambos os casos é um desequilíbrio do controle nervoso das funções vegetativas que pode levar à paralisia e à morte.

Canais de Ca^{2+}

Estruturalmente, os canais de Ca^{2+} são semelhantes aos de Na^+ , igualmente formados por quatro subunidades α com seis domínios (Figura 6.25). A essa subunidade, denominada $\alpha 1$, se associam subunidades auxiliares $\alpha 2$, β , γ e δ . No entanto, observa-se uma maior diversidade funcional, o que permite uma maior especialização desses canais. Essa diversidade é revelada por suas propriedades biofísicas e farmacológicas. Podemos distinguir dois grandes grupos, de canais de Ca^{2+} com base nas propriedades biofísicas: canais HVA (*high voltage activated*), cuja ativação ocorre em potenciais acima de -30 mV, e os canais LVA (*low voltage activated*), que são ativados em potenciais abaixo desse valor (tipicamente -55 mV).

Canais LVA – Quando foram clonados, verificou-se que os canais LVA têm três subtipos ($Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$ e $Ca_v3.3$), com alta homologia entre si. Além de serem ativados em potenciais mais negativos, eles exibem uma acentuada inativação, o que faz a sua ativação ser transitória. Por esse motivo, esses canais são também conhecidos como canais tipo T. Eles são muito importantes em células cuja excitabilidade é predominantemente dependente de canais de Ca^{2+} , especialmente aquelas com atividade marca-passo. Um exemplo típico é o nó sino-atrial no coração.

Canais HVA (tipos L, N, P/Q e R) – Os canais HVA exibem uma maior diversidade genética e funcional. Essa diversidade foi reconhecida inicialmente pela sensibilidade a fármacos e toxinas. No princípio se pensava que haveria apenas um tipo de canal HVA, que por ter uma inativação muito lenta – e ausente quando a corrente era carregada por Ba^{2+} (que tem alta permeabilidade nesse canal) – foi chamado de corrente tipo L (de *long-lasting*). Esses canais são sensíveis ao bloqueio por diidropiridinas, como nicardipina e nifedipina. Com a clonagem desses canais, verificou-se a existência de três subtipos, expressos em proporções diferentes nos tecidos cardíaco, muscular e em glândulas. Com a aplicação da técnica de *patch clamp* a neurônios verificou-se a existência de um tipo de corrente de Ca^{2+} tipo HVA, porém insensível às diidropiridinas. Como foram descobertas em neurônios periféricos, as correntes foram denominadas tipo N. Essas correntes, por sua vez, se mostraram sensíveis a uma toxina extraída do molusco *Conus geografus*, denominada GIVA.

Com o aperfeiçoamento das técnicas de dissociação de neurônios do SNC, descobriu-se, em células de Purkinje, a existência de uma corrente de Ca^{2+} HVA insensível à GIVA. Essa nova corrente foi denominada tipo P, por ter sido descoberta em células de Purkinje, e se mostrou sensível à toxina de aranha, Aga IVA. Posteriormente foram descri-

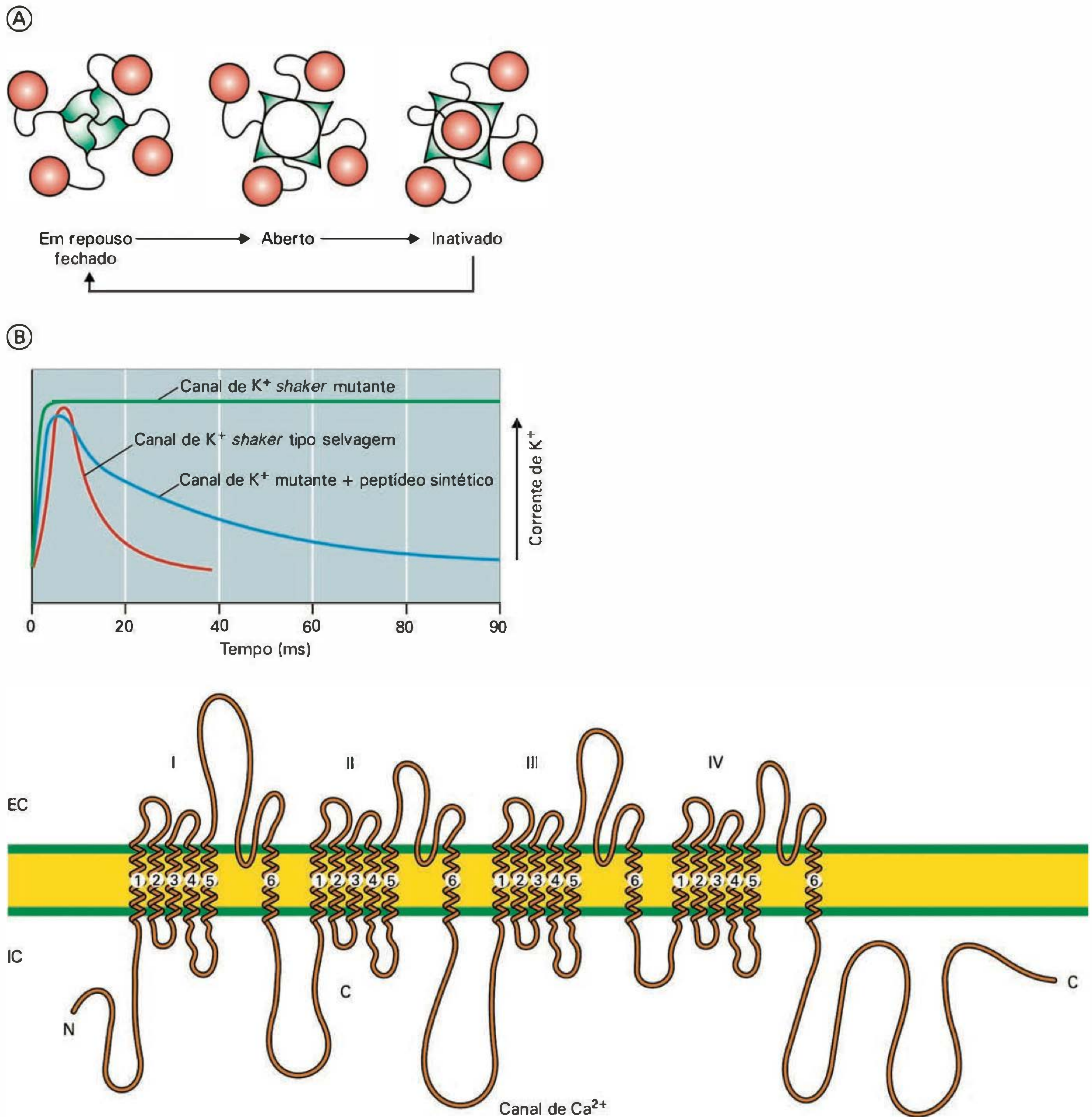


Fig. 6.25 Topologia dos canais de Ca^{2+} sensíveis a voltagem. Observe a semelhança com os canais de Na^+ .

tas correntes sensíveis a concentrações mais altas da Aga IVA (denominadas tipo Q) e correntes insensíveis a todos esses inibidores, chamadas tipo R, porque são residuais. A clonagem dos canais HVA comprovou a diversidade desses canais, embora tenha mostrado que os canais tipo P e Q se originam do mesmo gene e se diferenciam por modificações pós-transcricionais, razão pela qual nos referimos a canais P/Q. A classificação dos canais de Ca^{2+} , baseada nos critérios genéticos e funcionais, é mostrada na Tabela 6.1.

Embora haja alguma superposição funcional, já que as células tendem a expressar mais de um tipo de canal de Ca^{2+} , pode-se fazer uma generalização funcional, aplicável com as devidas ressalvas: os canais tipo L são muito importantes para o acoplamento excitação-contracção dos músculos esqueléticos ($Ca_v1.1$), da musculatura cardíaca ($Ca_v1.2$) e de músculos lisos ($Ca_v1.2$). São também importantes no acoplamento excitação-secreção de glândulas ($Ca_v1.2$ e 1.3). Seu papel na secreção de neurotransmissores,

Tabela 6.1 Tipos de canais de cálcio

Dependência de voltagem	Tipo de corrente	Tipo de subunidade α_1	Nome atual	Principais localizações	Principais funções celulares onde atuam
HVA	L	α_{1S}	$Ca_v1.1$	Músculo esquelético	Contração muscular
	L	α_{1C}	$Ca_v1.2$	Músculos cardíaco e liso, células endócrinas e neurônios	Contração muscular, secreção hormonal, integração sináptica, transcrição
	L	α_{1D}	$Ca_v1.3$	Células endócrinas, neurônios, coração	Secreção hormonal, transcrição, regulação sináptica, marca-passo cardíaco, audição
	L	α_{1F}	$Ca_v1.4$	Retina, medula, mastócito e adrenal	Liberação de neurotransmissores de fotorreceptores e de secreções
	P/Q	α_{1A}	$Ca_v2.1$	Terminais nervosos, neurônios e células neuroendócrinas	Liberação de neurotransmissores, transientes de Ca^{2+} em dendritos, secreção hormonal
	N	α_{1B}	$Ca_v2.2$	Terminais nervosos, neurônios e células neuroendócrinas	Liberação de neurotransmissores, transientes de Ca^{2+} em dendritos, secreção hormonal
	R	α_{1E}	$Ca_v2.3$	Soma e dendritos neuronais	Disparos repetitivos, transientes de Ca^{2+} em dendritos
LVA	T	α_{1G}	$Ca_v3.1$	Soma e dendritos neuronais, músculos cardíaco e liso	Marca-passo, disparos repetitivos
		α_{1H}	$Ca_v3.2$	Soma e dendritos neuronais, músculos cardíaco e liso	Marca-passo, disparos repetitivos
		α_{1I}	$Ca_v3.3$	Soma e dendritos neuronais	Marca-passo, disparos repetitivos

quando presente, é apenas modulatório. Nisso participam de modo mais importante os canais tipo N ($Ca_v2.2$, principalmente na neurotransmissão periférica) e os canais tipo P/Q ($Ca_v2.1$, principalmente na neurotransmissão central). O papel dos canais tipo R ($Ca_v2.3$) ainda não está claro, principalmente devido à ausência de um inibidor específico desse canal que permita esse estudo. Deve-se sempre ter em mente que normalmente neurônios expressam mais de um tipo de canal de Ca^{2+} , em diferentes proporções.

CANAIS PENTAMÉRICOS

São canais cuja abertura é dependente da ligação de agonistas. São exemplos os **canais nicotínicos** (existentes na placa motora do músculo esquelético), receptores de glutamato tipo NMDA, receptores de GABA (ácido γ -aminobutírico), receptores de serotonina, receptores de glicina etc. São constituídos tipicamente de cinco subunidades – duas α , uma β , uma γ e uma δ – que se organizam radialmente no plano da membrana, cada uma delas contribuindo para a formação de parte do poro condutor, que fica situado no centro (Figura 6.26). A ligação do agonista

às subunidades α provoca a abertura do poro condutor, que geralmente é menos seletivo do que nos canais tetraméricos. As sinapses químicas contêm, na sua membrana pós-sináptica, canais pentaméricos específicos, capazes de

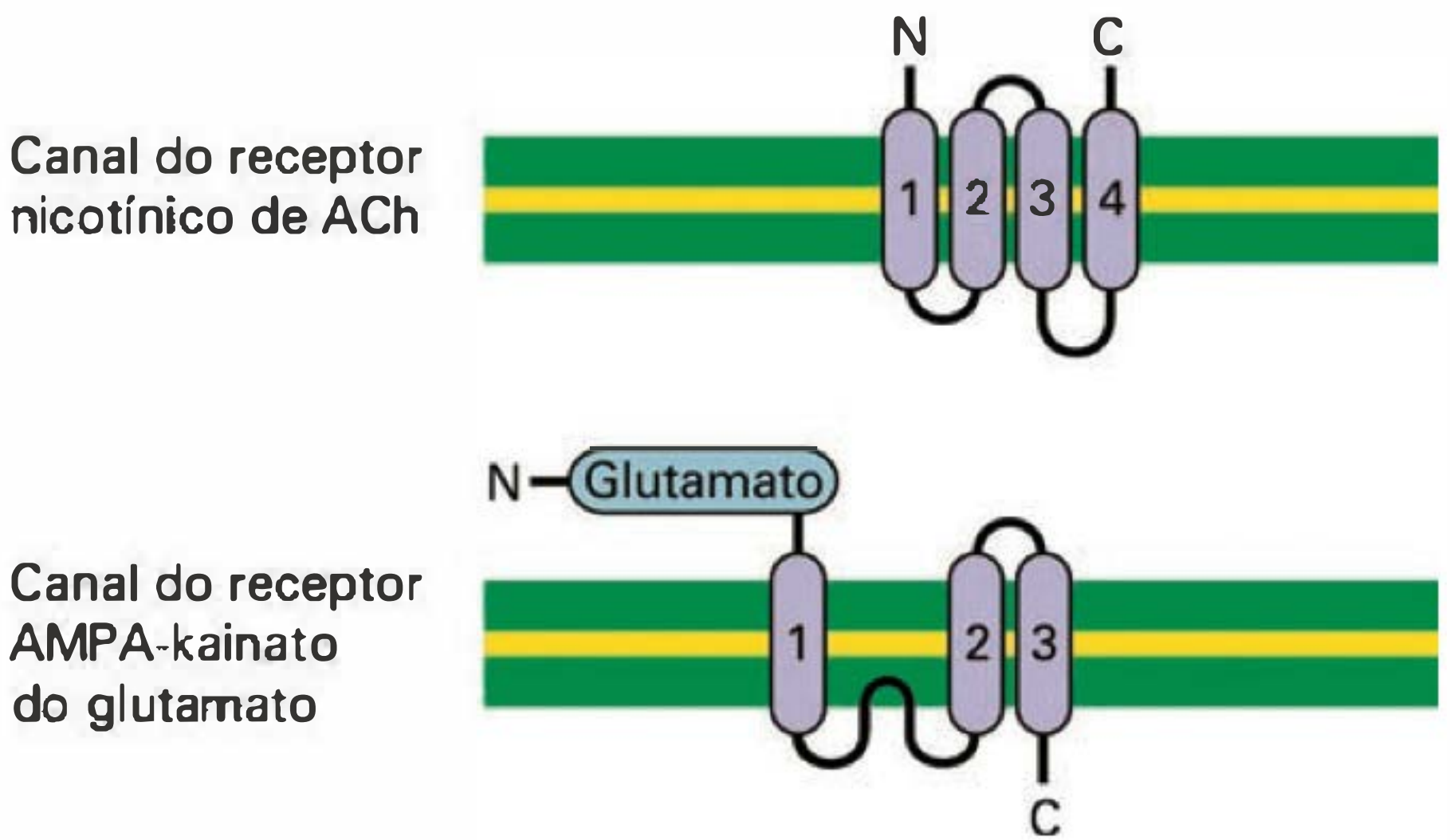


Fig. 6.26 Topologia das subunidades de dois dos principais canais sensíveis a ligantes. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 169, Tabela 6.2 (12).)

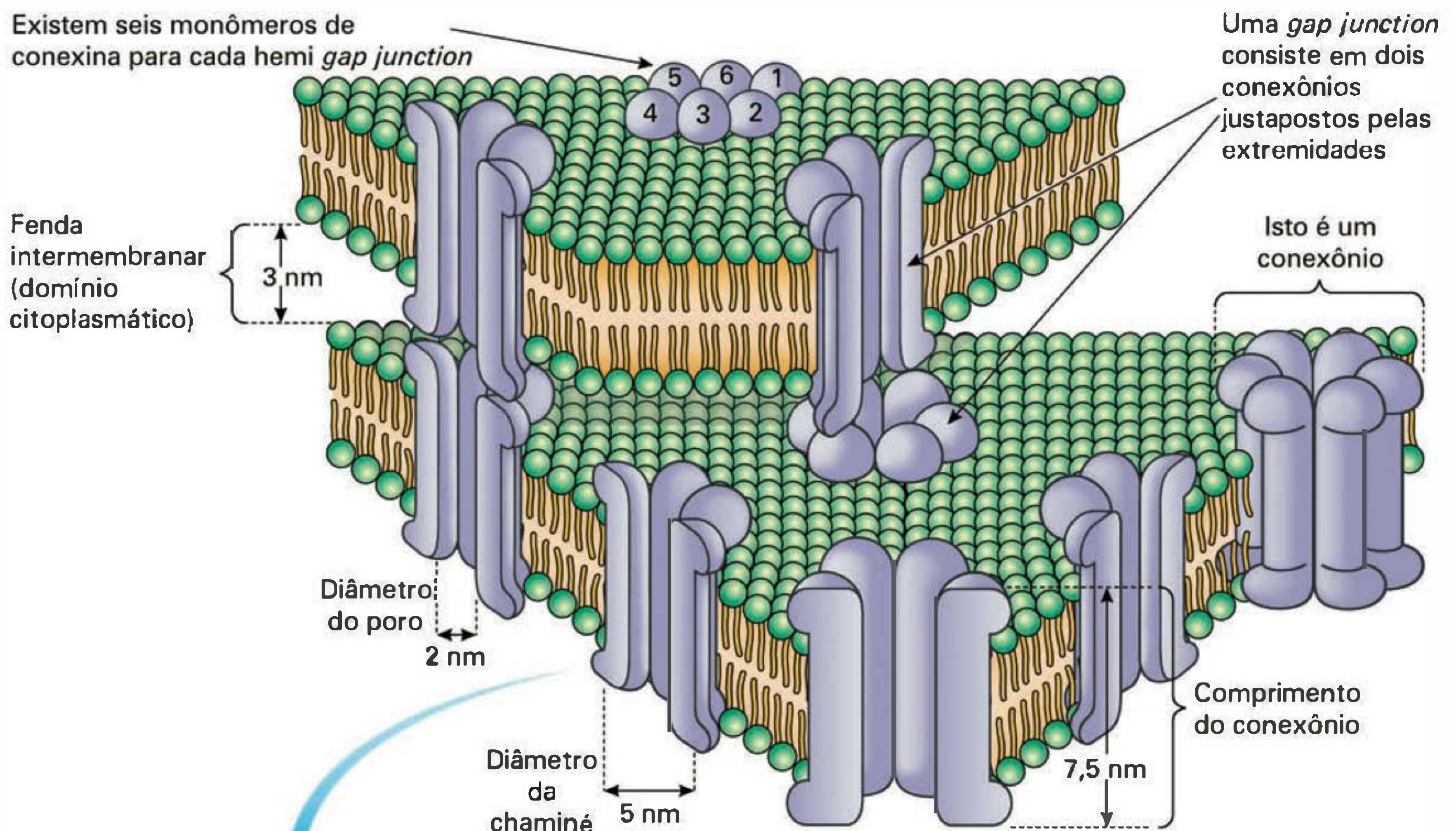
interagir e se abrir em resposta ao neurotransmissor liberado pela terminação pré-sináptica. Os efeitos fisiológicos do neurotransmissor vão depender da seletividade do canal. Quando este for seletivo aos íons Na^+ e K^+ , o efeito será excitatório, por levar à despolarização da membrana pós-sináptica, como é o caso do canal nicotínico em resposta à acetilcolina, o que provoca a excitação do músculo esquelético em resposta ao sinal nervoso. Quando seletivo aos íons Cl^- e K^+ o efeito será inibitório, por tenderem a manter a célula polarizada, como é o caso dos receptores

de GABA. Isso constitui a base molecular das sinapses excitatórias e inibitórias, respectivamente.

CANAIS HEXAMÉRICOS

Quando se injeta um corante de baixo peso molecular em uma célula epitelial, pode-se verificar que esse corante se espalha pelas células vizinhas, sem se extravasar de forma significativa para o meio externo. Isso serve de evidência para a existência de comunicações intercelulares nesse

(A) CANAIS DE GAP JUNCTION EM MEMBRANAS APOSTAS



(B) CONFIGURAÇÕES ABERTA E FECHADA DE UM CONEXÔNIO

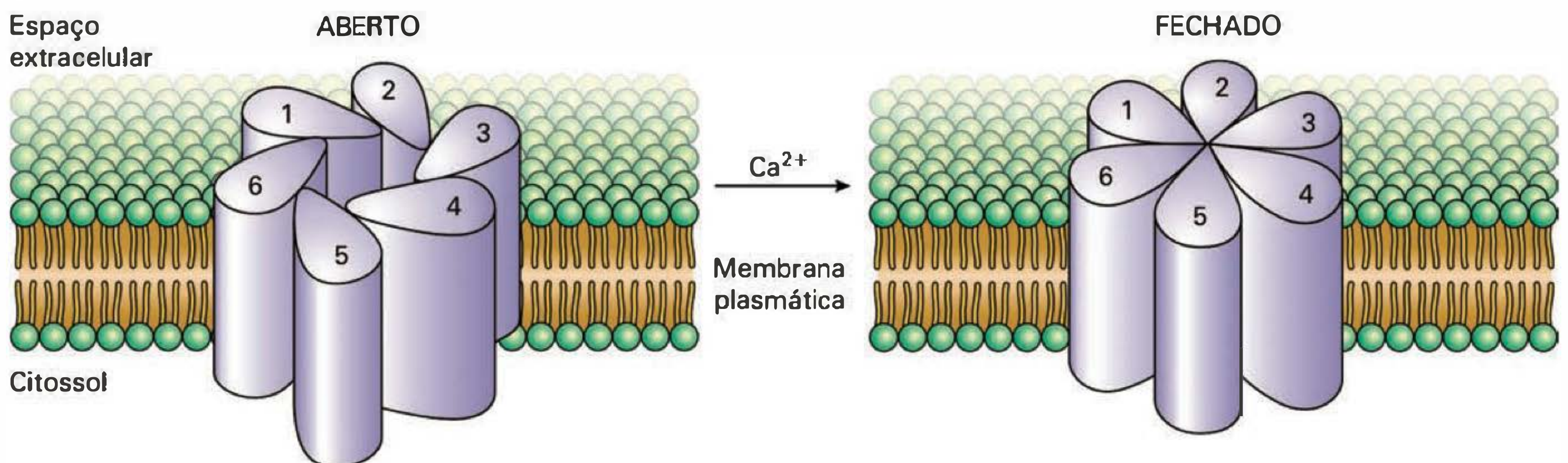


Fig. 6.27 Esquema mostrando o arranjo tridimensional dos conexônios funcionais. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1 ed. Elsevier Science, 2003, p. 166, Fig. 6.18 A e B.)

tecido. Essas comunicações deixam passar livremente íons, e por isso tendem a homogeneizar o potencial elétrico em todo o tecido, bem como a concentração de moléculas citossólicas solúveis com peso molecular até cerca de 1.000 Da. Isso significa que substâncias como ATP, NAD^+ , substratos celulares, segundos mensageiros, têm livre mobilidade enquanto essas conexões estão abertas. Algo muito importante ocorre quando uma dessas células é lesada: as suas conexões com as células vizinhas se fecham, o que impede a perda do material intracelular de todo o tecido através da célula lesada. O fechamento é causado pela presença de Ca^{2+} em maiores concentrações no meio externo. Essas conexões constituem uma estrutura morfológicamente identificada como **junções comunicantes** (*gap junctions*, na nomenclatura internacional) e os canais são formados por estruturas chamadas **conexônios**, situadas nas membranas das células comunicantes. Para formar um canal comunicante, um conexônio de uma célula se associa a um conexônio da outra célula, formando uma comunicação (ver Figura 6.27). Cada conexônio é constituído de seis subunidades, chamadas **conexinas**, organizadas hexagonalmente. Há vários tipos de **conexinas**,

porém com relativamente poucas diferenças funcionais entre elas.

Além dos epitélios, os conexônios são extremamente importantes em vários outros tecidos. No coração, a transmissão da onda despolarizante que gera o PA cardíaco e provoca a sístole depende das *gap junctions* que estão presentes nos discos intercalares que ligam os miócitos cardíacos. Sem eles seria impossível a sincronização da contração cardíaca. Os conexônios também são a estrutura que permite a condução de corrente de um neurônio para outro na sinapse elétrica. Em glândulas os conexônios permitem a sincronização da secreção, em resposta a estímulos adequados.

LEITURA ADICIONAL

1. Aidley DJ. *Physiology of Excitable Cells*. 4th ed. Cambridge University Press, 2001.
2. Aidley DJ, Stanfield PR. *Ion Channels: Molecules in Action*. Cambridge University Press, 1996.
3. Hille B. *Ion Channels of Excitable Membranes*. 3rd ed. Sinauer Associates, 2001.
4. Keynes RD, Aidley DJ. *Nerve and Muscle*. 3rd ed. Cambridge University Press, 2001.

CAPÍTULO 7

MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO INTERCELULAR E INTRACELULAR

Antonio Carlos Boschero

Comunicação no organismo

Sinalização celular

Receptores localizados na membrana plasmática

Classificação dos receptores de membrana

Eventos próximos à membrana plasmática

Receptores verticais

Receptores/canais iônicos

Receptores acoplados à proteína G

Receptores horizontais

Receptores tirosina quinase (RTK)

Comunicações intercelulares e com a matriz extracelular

Sinapses imunológicas

Regulação da expressão gênica

Receptores nucleares

COMUNICAÇÃO NO ORGANISMO

Todas as células, com maior ou menor propriedade, possuem a capacidade de comunicar-se com o meio que as rodeia (interno ou externo) e, portanto, responder às alterações deste adaptando-se da melhor maneira possível. Para “sentir” o meio, as células possuem ferramentas capazes de traduzir os sinais que vêm do exterior em informações que a célula é capaz de compreender. Este processo foi batizado de **transdução de sinal** ou mesmo **sinalização transmembrânica**. O sinal externo pode ser de origem física (luz, calor, tato, pressão ou mesmo contato célula-célula) ou química (substâncias olfativas e gustativas, íons, nutrientes e compostos especiais, tais como neurotransmissores, hormônios e citocinas).

SINALIZAÇÃO CELULAR

A sinalização celular tem início com a interação entre moléculas presentes no meio extracelular e a membrana plasmática, exceto para substâncias lipossolúveis que atravessam a membrana podendo atuar intracelularmente (hormônios esteróides, óxido nítrico e ácidos graxos). Os elementos celulares, localizados na membrana plasmática ou dentro

da célula (citoplasma ou núcleo), responsáveis pelo contato inicial com um ligante são representados, invariavelmente, por estruturas protéicas e são denominados **receptores**. Por outro lado, moléculas de estruturas diferentes, denominadas **ligantes**, atuam como sinalizadores extracelulares. Exemplos de ligantes são:

- hormônios e neurotransmissores constituídos basicamente por um ou dois aminoácidos como os hormônios tireoideanos e as catecolaminas (derivados da tirosina) e melatonina (derivada do triptofano);
- hormônios esteróides (cortisol, estrógenos) derivados do colesterol;
- hormônios polipeptídicos (insulina, hormônio do crescimento);
- antígenos e anticorpos livres ou ligados a células sanguíneas (leucócitos) ou a vírus;
- pequenas moléculas solúveis (íons, açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, metabólitos e vitaminas) que atravessam a membrana plasmática através de canais, poros ou com o auxílio de transportadores (incluindo endocitose);¹ e
- matriz extracelular² (contato célula-célula).

Em geral, as células estão equipadas com diferentes tipos de receptores. O acervo de receptores de cada célula é único, e evolutivamente organizado com base na fisiologia da referida estrutura. A presença desse arsenal de receptores permite à célula “captar”, rapidamente, variações do meio e responder a essas variações alterando sua função com velocidade, intensidade e duração adequadas.

Os ligantes atuam apenas como carreadores de uma ou mais mensagens. A exemplo de um carteiro, que leva com precisão uma correspondência a um determinado endereço

¹**Endocitose** – processo de captação de material extracelular pela invaginação da membrana plasmática formando uma vesícula, anteriormente denominado endossoma.

²**Matriz extracelular** – rede constituída por materiais insolúveis, tais como polissacarídeos, proteínas fibrilares e proteínas de adesão, secretadas pelas células. São importantes para o suporte dos tecidos e participam do controle do desenvolvimento e das funções celulares.

(sem conhecimento do seu conteúdo), a função do ligante restringe-se a despertar nas células-alvo determinadas reações. Contudo, a leitura da mensagem contida no ligante é de responsabilidade da célula. A enorme variedade de tipos de receptores, bem como a existência de uma maquinaria enzimática bem desenvolvida nas células, confere a estas uma grande plasticidade, permitindo às mesmas responder adequadamente aos estímulos externos. Assim, um mesmo ligante pode carregar consigo mensagens diferentes e mesmo antagônicas, dependendo do receptor onde se liga e do tipo de célula ou tecido. Por exemplo, a adrenalina pode excitar o músculo cardíaco, inibir alguns músculos lisos (p. ex., músculo da parede do duodeno), induzir vasoconstrição e também lipólise.³ A insulina, após interação com seu receptor, aumenta o transporte de glicose (em alguns tecidos), estimula lipogênese, síntese protéica, mitose e diferenciação celular. Ainda, uma determinada função pode ser estimulada ou inibida por diferentes hormônios, por exemplo, adrenalina e glucagon induzem glicogenólise. Insulina, GH, prolactina e fatores de crescimento provocam mitose e diferenciação celular. Finalmente, um determinado ligante pode ter funções distintas em espécies diferentes. A prolactina induz o crescimento das mamas e a produção de leite nos mamíferos, tem funções osmorreguladoras em peixes e estimula o comportamento responsável pela construção de ninhos em aves.

Independentemente do local de interação do ligante com seu receptor (membrana plasmática ou algum compartimento intracelular), uma vez entendida a mensagem pela célula-alvo, várias funções celulares podem ser moduladas, dentre as quais: reprodução, crescimento e diferenciação, manutenção do meio interno (osmorregulação, excreção e metabolismo da água e sais), produção, estoque e utilização de energia.

RECEPTORES LOCALIZADOS NA MEMBRANA PLASMÁTICA

Primeiramente, estudaremos a transdução de sinal onde o ligante encontra seu receptor específico na membrana plasmática. Embora a **interação receptor-ligante** se processe na membrana, os efeitos subsequentes podem se manifestar na própria membrana, no citoplasma, nas organelas intracelulares e no núcleo.

Uma quantidade enorme de ligantes utiliza receptores de membrana para transmitir seus sinais às células-alvo. Geralmente, são ligantes hidrossolúveis, tais como neurotransmissores, hormônios peptídicos, antígenos e anticorpos. Contudo, hormônios hidrossolúveis como T3 e T4 atuam diretamente no núcleo, modulando a expressão gênica. Esses hormônios penetram as células-alvo através de um transportador específico com gasto de energia. Por outro lado, hormônios lipossolúveis (alguns esteróides), que têm como local principal de ação o núcleo, também possuem receptores na membrana plasmática.

Independentemente do tipo de sinal e da localização do receptor, os mecanismos de interação ligante-receptor obedecem a princípios físico-químicos muito semelhantes,

incluindo ligações iônicas, ligações hidrofóbicas e interações eletrostáticas. A constante de dissociação entre um ligante e seu receptor (K_d), definida como a concentração de ligante necessária para ocupar 50% do total de receptores disponíveis, situa-se entre 10^{-9} e 10^{-4} M. No entanto, a resposta máxima de uma célula-alvo, provocada por um determinado ligante, pode ser atingida através da ocupação de percentagens diferentes de receptores. Assim, dependendo do tipo de célula, bem como do seu estado

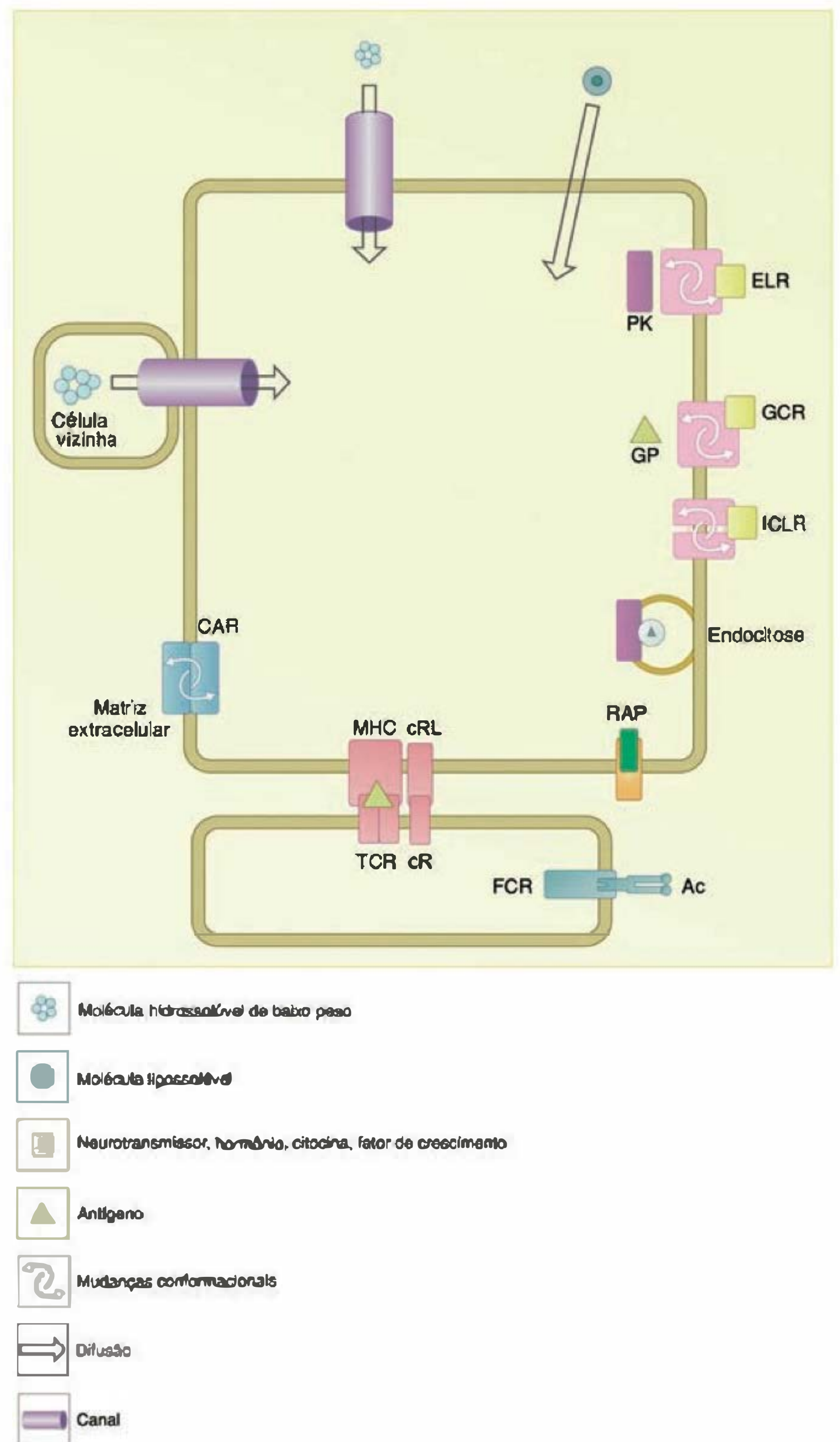


Fig. 7.1 Modalidades da sinalização transmembrânica. Natureza das moléculas e mecanismos de interação. As substâncias lipossolúveis incluem moléculas hidrofóbicas ou pequenas moléculas polares eletricamente neutras; moléculas hidrossolúveis compreendem íons inorgânicos, açúcares, aminoácidos, nucleotídeos e vitaminas. ELR, receptores acoplados a enzimas; GCR, receptores acoplados à proteína G; ICLR, receptores acoplados a canais iônicos; PK, proteína quinase; GP, proteína G; RAP, receptores ativados por proteólise; Ac, anticorpo; MHC, complexo de histocompatibilidade principal; TCR, receptor celular T; FCR, receptor Fc; cR, co-receptor; cRL, ligante co-receptor; CAR, receptor celular de adesão.

³Lipólise – quebra de lípidos, ou seja, hidrólise (enzimática) de acilgliceróis originando ácidos graxos e glicerol.

funcional, pode-se obter resposta máxima pela ocupação de poucos receptores, enquanto em outras células nem mesmo com a ocupação de todos os receptores a resposta máxima é obtida. Finalmente, com exposição prolongada a um determinado ligante, ocorre a **dessensitização do receptor**. Esse mecanismo é explicado pela redução na capacidade de ligação entre as duas entidades associada à internalização aumentada do complexo ligante/receptor.

CLASSIFICAÇÃO DOS RECEPTORES DE MEMBRANA

Os receptores de membrana podem ser classificados quanto a sua estrutura ou aos mecanismos que utilizam para a transdução do sinal. Na classificação mais simples os receptores de membrana são distribuídos em dois grupos: **receptores verticais** e **receptores horizontais**.

Dentre os receptores verticais estão aqueles que, após interação com seu respectivo ligante, respondem prontamente, geralmente utilizando algum tipo de proteína G para traduzir a mensagem (receptores para luz, substâncias odoríferas, substâncias gustativas, neurotransmissores, hormônios glicoprotéicos, peptídeos e algumas proteases). Nessa categoria também estão incluídos os receptores que funcionam como canais, modulando o fluxo de íons através da membrana. Os **receptores-canais** são distribuídos em três subclasses, dependendo de como suas configurações de abertura/fechamento são controladas, ou seja:

- canais controlados por ligantes extracelulares (p. ex., receptores para acetilcolina [Ach], glutamato, ácido gama-aminobutírico [GABA], serotonina e ATP),
- canais controlados por alterações de voltagem da membrana (p. ex., canais de cátions sensíveis à voltagem),
- canais controlados por mediadores intracelulares (receptores sensíveis a Ca^{2+} , nucleotídeos cíclicos e IP_3).

Na categoria de receptores horizontais estão todos aqueles que, após a interação com seu respectivo ligante, necessitam reordenações quaternárias laterais entre receptores, em geral do mesmo tipo, antes da transdução do sinal para o interior da célula. Essas ocorrem pela interação dos domínios extracelulares dos receptores. Dentre essas reordenações, as mais importantes são formação de dímeros, trímeros e mesmo tetrâmeros. Estão aí representados os receptores de adesão celular, citocinas, fatores de crescimento e hormônios (GH, lactogênios placentários, prolactina, eritropoietina e insulina). Uma vez ocorridas tais reorganizações horizontais, reações de fosforilação e desfosforilação se processam, geralmente na porção citoplasmática do receptor, e a mensagem pode ser traduzida para a célula.

Receptores localizados na membrana plasmática também são classificados de acordo com suas estruturas em três grupos:

- receptores canais iônicos oligoméricos,⁴
- receptores de 7 alças (possuem 7 regiões hidrofóbicas localizadas na membrana plasmática),

- receptores de 1 alça (possuem apenas 1 região hidrofóbica na membrana plasmática).

As duas primeiras subclasses comportam os receptores verticais, enquanto os da terceira são os receptores horizontais.

Finalmente, os receptores também são distribuídos de acordo com os mecanismos de ação utilizados por eles para passar a mensagem à célula-alvo:

- 1 – receptores/canais oligoméricos
- 2 – receptores ligados à proteína G
- 3 – receptores com atividade enzimática intrínseca
- 4 – receptores ligados a quinases
- 5 – receptores ativados por proteólise regulada

Os receptores das subclasses 1 e 2 correspondem aos receptores verticais e os das subclasses 3 e 4 aos receptores horizontais. A sutil diferença entre os receptores das subclasses 3 e 4 é que os da subclasse 3 possuem atividade enzimática própria. Uma vez unido ao seu ligante específico pode ter sua atividade enzimática aumentada ou diminuída (p. ex., receptor da insulina). Os receptores da subclasse 4 não possuem atividade enzimática e, após interação com seu ligante específico, recrutam uma proteína celular que possui essa atividade (p. ex., receptor da prolactina). De qualquer modo os membros dessas duas classes também são genericamente denominados **receptores catalíticos**.

Na categoria 5 estão algumas proteínas integrais de membrana (plasmática e especialmente do retículo endoplasmático) que não obedecem aos conceitos básicos (interação ligante-receptor), mas que sinalizam às células sobre alterações no meio exterior ou mesmo interior através de reações proteolíticas, liberando no citoplasma fragmentos protéicos que migram até o núcleo, onde modulam a expressão gênica. Dentre essas proteínas, as mais estudadas são as que regulam a concentração celular de colesterol, por exemplo, a SREBP (proteína reguladora do elemento de ligação de esteróides), que transmite informações ao núcleo sobre o conteúdo lipídico da membrana, especialmente do colesterol. Outras três proteínas que fazem parte desse sistema são a *activating transcription factor 6* (ATF6), a *inositol-requiring proteins 1 and 2* (IRE – IRE1 e IRE2) e a *protein kinase RMA-activated-like endoplasmatic reticulum kinase* (PERK). Localizadas na membrana do retículo endoplasmático, sinalizam ao núcleo sobre o estado de estresse do retículo, especialmente referente à capacidade do retículo em processar novas proteínas. Essas proteínas, uma vez clivadas, migram ao núcleo e ativam a expressão de genes codificadores de proteínas de retículo envolvidas com o dobramento (*folding*) das proteínas recém-sintetizadas, ao mesmo tempo que inibem a expressão de genes que codificam proteínas de retículo que diminuem a capacidade de dobramento no retículo.

As células podem ter sua função modificada por células vizinhas através de interações do tipo junção aberta (*gap junction*), pela matriz extracelular via receptores de adesão, e por antígenos que fazem a ligação entre os complexos de histocompatibilidade principal e co-receptores da célula-alvo com os receptores celulares e co-receptores dos linfócitos.

⁴Receptores canais iônicos oligoméricos – canais iônicos, geralmente, localizados na membrana plasmática e formados por várias unidades de proteínas integrais de membrana. A abertura do canal pode ser regulada pela união com um ligante específico do lado de fora da célula (p. ex., neurotransmissor) ou por íon ou segundo mensageiro, internamente.

EVENTOS PRÓXIMOS À MEMBRANA PLASMÁTICA

Mais difícil que distribuir os receptores em categorias é ordená-los em função dos mecanismos de transdução de sinal. Na verdade, o mais importante nesse mecanismo é a capacidade da célula em “entender” a mensagem e decompô-la em diferentes reações intracelulares capazes de provocar uma resposta ordenada com duração, local e intensidades condizentes. Após a interação ligante–receptor, reações químicas são estimuladas ou inibidas na membrana plasmática ou em regiões subjacentes a ela.

RECEPTORES VERTICAIS

Receptores/canais iônicos

São formados por proteínas integrais de membrana, cada uma possuindo vários segmentos hidrofóbicos que atravessam a bicamada lipídica. Esses canais já foram mencionados brevemente e não iremos discutir aqui os canais controlados por alterações de voltagem da membrana, assunto explorado em outros capítulos (5 e 6). Os outros 2 tipos de receptores/canais, incluídos neste grupo, correspondem aos receptores/canais controlados diretamente por ligantes extracelulares (p. ex., neurotransmissores) e receptores/canais controlados por segundos mensageiros (Ca^{2+} , AMPc, GMPc, IP_3 e DAG), formados intracelularmente, resultantes da interação entre diferentes ligantes e seus respectivos receptores. Classicamente, os primeiros também são designa-

dos receptores ionotrópicos e os segundos, receptores metabotrópicos.

Dentre os receptores ionotrópicos, um dos mais estudados é o receptor nicotínico, sensível a acetilcolina (ACh), localizado na membrana pós-sináptica das junções neuromusculares. São receptores constituídos por 5 subunidades: 2 α , 1 β , 1 γ e 1 δ . Cada uma dessas subunidades (proteínas integrais de membrana) possui 4 regiões hidrofóbicas no formato de α -hélice, denominadas M1, M2, M3 e M4, localizadas na porção lipídica da membrana, formando um canal cuja abertura é controlada pela ACh do lado externo da célula. A análise da constituição dessas regiões hidrofóbicas sugere que os segmentos M2 de cada uma das subunidades revestem a parede interna do canal. Próximo à parte central desse canal, a presença de aminoácidos do tipo treonina (subunidades α e γ) e serina (subunidades β e δ) forma um portão (*GATE* – comporta). Na ausência do ligante, a configuração mais provável do canal é a do estado fechado. Com o aumento da concentração de ACh na fenda sináptica, 2 moléculas desse ligante se acoplam, cada uma a um sítio receptor específico, localizado nas subunidades α . Esse acoplamento muda a conformação do canal e aumenta a probabilidade de o mesmo se colocar numa configuração favorável ao estado aberto, permitindo a passagem de íons Na^+ e K^+ e, em menor grau Ca^{2+} . Estes fluem através do canal, de acordo com seus gradientes eletroquímicos. Os receptores nicotínicos sensíveis a ACh presentes na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular são simples, uma vez que, via de regra, o estímulo nervoso provoca a despolarização supralimiar da membrana pós-sináptica.

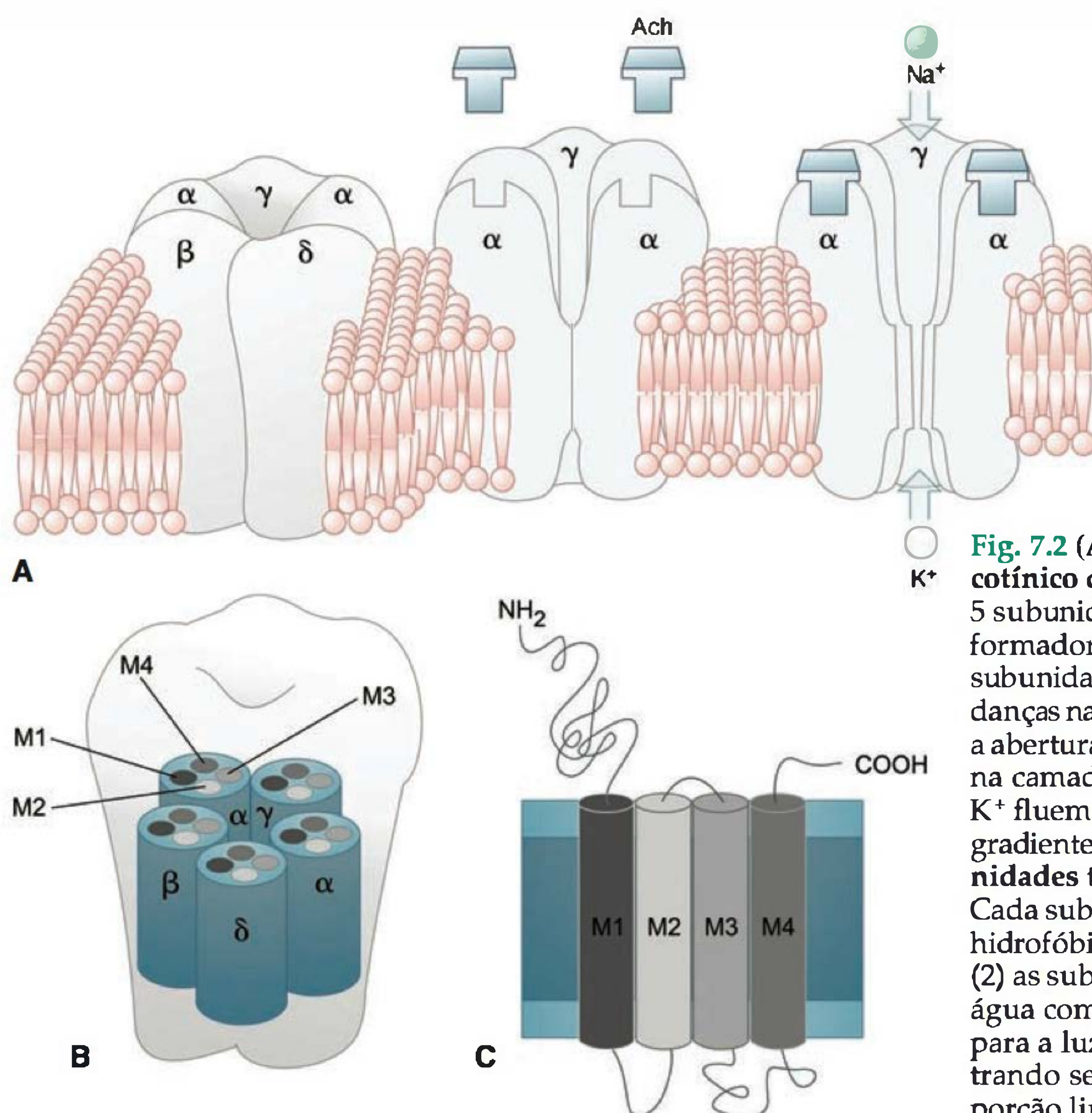


Fig. 7.2 (A) Modelo tridimensional do receptor/canal nicotínico da acetilcolina (ACh). O receptor é composto por 5 subunidades, que são proteínas integrais de membranas formadoras do poro. Após união de 2 moléculas de ACh às subunidades α , no lado externo da membrana ocorrem mudanças na conformação do canal. Essas alterações provocam a abertura do poro localizado na porção do canal embebida na camada lipídica da membrana. Nesse momento Na^+ e K^+ fluem através do poro, de acordo com seus respectivos gradientes eletroquímicos. (B) Modelo molecular das subunidades transmembrânicas do receptor/canal da ACh. (1) Cada subunidade é composta por 4 segmentos tipo α -hélice hidrofóbicos localizados na porção lipídica da membrana; (2) as subunidades são organizadas formando um poro de água com os segmentos M2 de cada subunidade voltados para a luz do canal. (C) Detalhe de uma subunidade mostrando seus vários segmentos (M1 a M4) distribuídos na porção lipídica da membrana.

Outros receptores/canais iônicos estão presentes no sistema nervoso central (SNC). Contudo, é necessário lembrar que o SNC trabalha tanto com estímulos excitatórios quanto inibitórios. Portanto, esses receptores são mais complexos, permitindo uma gama enorme de possibilidades, favorecendo assim a grande plasticidade do SNC. Neste, o ligante excitatório mais importante é o aminoácido glutamato. Dois tipos básicos de receptores glutamatérgicos são encontrados no SNC, um receptor ionotrópico, que age como canal após interação com o glutamato, e outro metabotrópico, que, como já definido anteriormente, é controlado por segundos mensageiros. Os receptores glutamatérgicos são formados por 4 subunidades, possuindo 4 regiões hidrofóbicas instaladas na parte lipídica da membrana. Seu segmento M2 difere sensivelmente daqueles presentes nos receptores para Ach. A exemplo do que ocorre com o receptor nicotínico sensível a Ach, a ligação do glutamato ao seu receptor induz mudanças conformacionais neste, permitindo que o mesmo permaneça no estado aberto por mais tempo, deixando passar íons Na^+ e K^+ . Um outro subtipo desses receptores, além do Na^+ e K^+ , permite também a

passagem de Ca^{2+} . Este último, além do glutamato, possui sítio de ligação para e ambos são modulados por glicina, Mg^{2+} e Zn^{2+} . Já os receptores glutamatérgicos metabotrópicos são estruturas semelhantes àquelas dos receptores ionotrópicos, mas modulados por segundos mensageiros, geralmente inositol trifosfato (IP_3) e diacilglicerol (DAG). Estes são produzidos pela interação de diferentes ligantes a seus respectivos receptores, geralmente de 7 alças, com recrutamento de uma determinada proteína G.

O SNC é também equipado por **receptores/canais inibitórios**. Dentre esses, os mais importantes são os receptores de GABA (ácido gama-aminobutírico) e os receptores de glicina. Ambos, quando acoplados aos seus respectivos ligantes, permanecem por mais tempo na configuração aberta, mas, ao invés de Na^+ e K^+ ou mesmo Ca^{2+} , deixam fluir Cl^- e, em menor grau, HCO_3^- , de acordo com seu gradiente eletroquímico. Esses dois tipos de receptores têm estruturas muito semelhantes ao receptor nicotínico para Ach, exceto que possuem 2 unidades β ao invés de 2 α . A exemplo dos receptores excitatórios metabotrópicos, os inibitórios metabotrópicos, especialmente os gabaérgi-

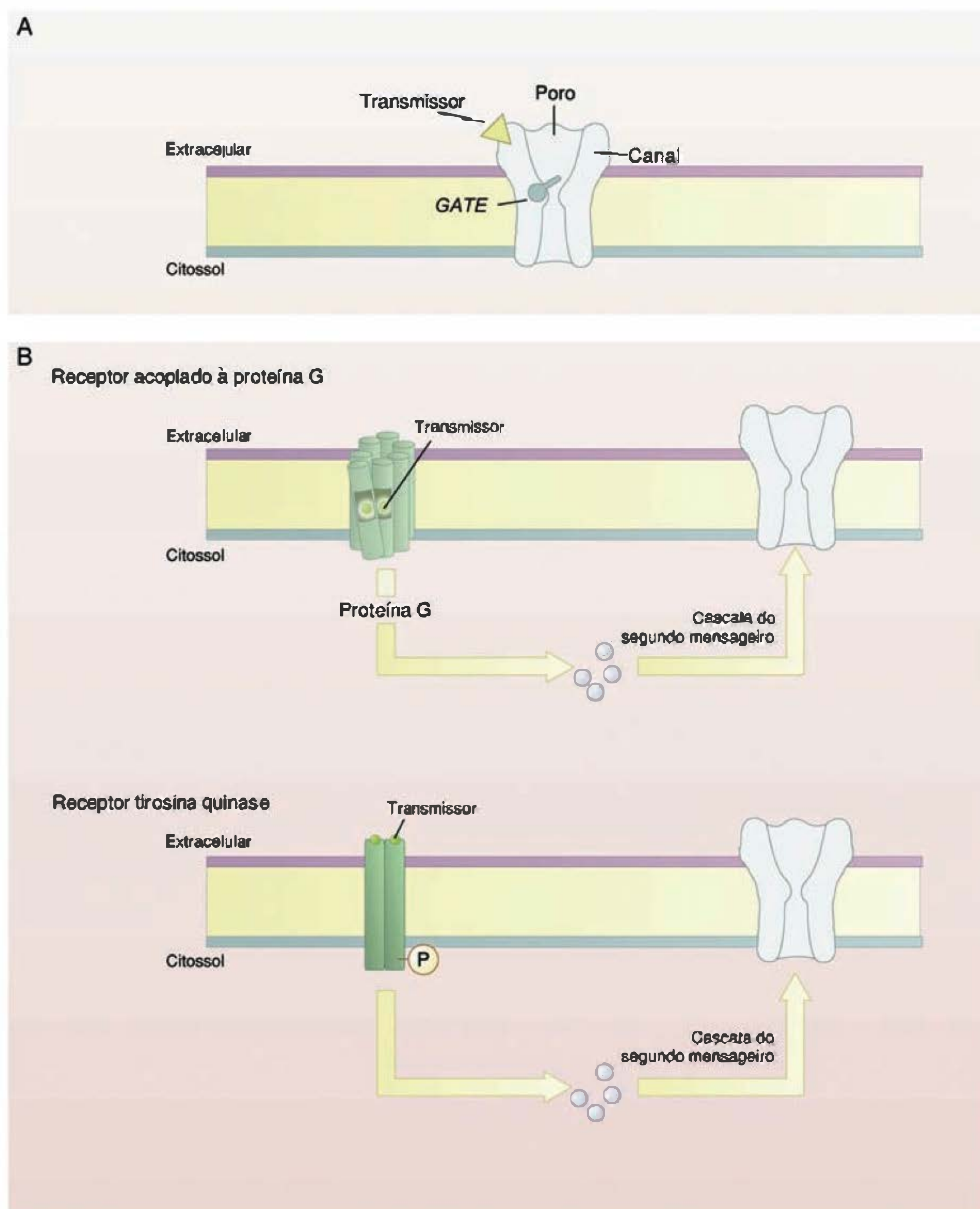


Fig. 7.3 Tipos de receptores/canais iônicos. (A) Receptores ionotrópicos são formados por várias proteínas integrais de membrana. Nesses, o sítio de acoplamento com o ligante, localizado na parte externa da membrana, e o canal que atravessa a porção lipídica da mesma fazem parte da mesma proteína. (B) Receptores metabotrópicos possuem estrutura semelhante aos ionotrópicos, contudo, o sítio de acoplamento com seu respectivo ligante se encontra na parte da molécula localizada na porção interna da membrana. O controle da abertura e fechamento desses canais é geralmente feito por segundos mensageiros, gerados pela ativação de um outro receptor acoplado a uma proteína G (1) ou mesmo um receptor catalítico (2).

cos,⁵ respondem a segundos mensageiros formados pela interação de diferentes ligantes a seus respectivos receptores. Neste caso, o canal permanece por mais tempo no estado aberto, fluindo através dele íons K^+ e levando a uma hiperpolarização da membrana pós-sináptica.

Geralmente, segundos mensageiros controladores de canais metabotrópicos são formados após interação de um ligante (neurotransmissor, hormônio) com um receptor tipo 7 alças. Contudo, e em menor proporção, esses segundos mensageiros são também formados pela interação de um ligante com receptor do tipo 1 alça (receptor horizontal). Em ambos os casos, uma proteína G é recrutada para a formação de segundos mensageiros.

Outros dois tipos de receptores/canais ionotrópicos encontrados no sistema nervoso são os receptores de serotonina e os receptores de ATP. Em geral são excitatórios e, no caso dos serotoninérgicos, deixam fluir, preferencialmente, cátions monovalentes, tais como Na^+ e K^+ . Os receptores de ATP, também conhecidos como **receptores purinérgicos**, deixam passar cátions monovalentes e também Ca^{2+} . Concluindo, a presença desse arsenal de receptores/canais ionotrópicos e metabotrópicos, com propriedades excitatórias ou inibitórias, confere ao SNC uma gama de respostas praticamente ilimitada.

Receptores acoplados à proteína G

Receptores acoplados à proteína G são moléculas protéicas complexas, cuja porção N-terminal extracelular e o C-terminal citoplasmático são separados por 7 alças transmembrânicas do tipo α -hélice. Um dos segmentos extracelulares possui o sítio de ligação específico para o seu ligante, enquanto a proteína G liga-se numa região localizada entre a quinta e a sexta alça no compartimento citoplasmático (Figura 7.4). Moléculas extracelulares, incluindo peptídeos, polipeptídeos, hormônios, neurotransmissores, autacóides, fótons, substâncias odoríferas e mesmo íons podem sinalizar a célula através desses receptores.

Proteínas G são estruturas monoméricas ou heterotriméricas, geralmente situadas na parte interna da membrana plasmática. As heterotriméricas são compostas pelas subunidades α , β , γ . A subunidade α é associada fracamente à membrana plasmática, enquanto as subunidades $\beta\gamma$ associam-se mais fortemente a esta. Quando um ligante se acopla a um receptor que utiliza uma determinada proteína G, o receptor muda sua configuração e se associa a essa proteína. Já foram catalogadas pelo menos duas dezenas de subunidades α distintas, permitindo à célula-alvo recrutá-las de acordo com o sinal exterior, discriminando assim as reações a serem conduzidas dentro da célula. Até o final de 2003, eram conhecidas 20 isoformas da subunidade $G\alpha$, 5 da $G\beta$ e 12 da $G\gamma$. Nos mamíferos, as subunidades $G\alpha$ são codificadas por 16 genes diferentes, agrupados em 4 grupos (famílias) homólogos, cujos representantes de cada um deles são: $G\alpha_s$, $G\alpha_i$, $G\alpha_q$ e $G\alpha_{12}$. Cada membro das famílias das $G\alpha$ interage especificamente com apenas um efetor (adenilato ciclase e fosfolipases A, C e D). Contudo, alguns efetores podem ser modulados por mais de uma proteína

$G\alpha$. Por exemplo, a adenilato ciclase é estimulada pelas isoformas $G\alpha_s$, $G\alpha_{olf}$ e $G\alpha_i$. A fosfolipase E é estimulada pela $G\alpha_t$ e a fosfolipase $C\beta$ pela $G\alpha_q$.

As reações moduladas na célula-alvo pelas proteínas G são mediadas, na maioria dos casos, por **segundos mensageiros**, dentre os quais AMPc, IP_3 , DAG e Ca^{2+} . Após a interação do ligante ao receptor, a proteína G recrutada tem sua subunidade α modificada. Para isso, a molécula de GDP acoplada à $G\alpha$ é substituída por uma de GTP. O complexo se dissocia e, dependendo da proteína G recrutada, tanto a subunidade α quanto o dímero $\beta\gamma$ ligam-se à(s) proteína(s)-alvo(s). A $G\alpha$ permanece como um mensageiro ativador até que a molécula de GTP seja hidrolisada pela própria $G\alpha$. A GDP- $G\alpha$, agora inativada, associa-se novamente com o dímero $\beta\gamma$. Nesse momento, e uma vez removido o estímulo original, a ativação intracelular volta ao estado anterior. A doença da cólera é provocada por uma toxina produzida pelo agente invasor (*Vibrio cholerae*), que bloqueia a capacidade GTPásica da $G\alpha$. Neste caso, a produção continuada de AMPc pelas células que revestem o trato gastrointestinal provoca secreções aumentadas, causando diarreias. Outra toxina muito estudada, no início denominada fator estimulador da secreção de insulina, é a pertussis. Essa toxina é produzida pela *Bordetella pertussis*, a qual induz coqueluche no paciente. Ao contrário da toxina da cólera, a pertussis é sistêmica, e via de regra aumenta o AMPc nas células através de inibição de proteínas G_i .

O grande número de proteínas G existente propicia uma gama enorme de sinais intracelulares. Dessa forma, algumas atuam controlando abertura e fechamento de canais iônicos. Algumas ativam quinases e algumas ativam a formação de segundos mensageiros tipo AMPc e/ou liberação de Ca^{2+} .

O AMPc constitui-se no segundo mensageiro utilizado pela maioria das proteínas G. É formado pela ativação de uma enzima embebida na membrana plasmática a adenilato ciclase, cujo centro catalítico encontra-se no citoplasma. Essa enzima é ativada pela GTP- G_s e converte ATP em AMPc. Este, por sua vez, é continuamente convertido em um produto inativo a 5'AMP por fosfodiesterases. Na ausência do estímulo inicial (ligante-receptor), as concentrações de AMPc são reduzidas. Curiosamente, podemos aumentar as concentrações de AMPc pela inibição de algumas das fosfodiesterases, através da ingestão de cafeína.

Dentro da célula, o alvo principal do AMPc é a proteína quinase A (PKA). O AMPc ativa o sítio catalítico dessa enzima através da liberação da subunidade regulatória. Por sua vez, a PKA fosforila um grande número de proteínas, aquelas que contêm uma sequência de aminoácidos denominada sítio PKA PO_4 . Na verdade, a PKA transfere PO_4 fosfato do ATP para um resíduo serina ou treonina desse sítio.

Algumas proteínas G utilizam o **inositol trifosfato** (IP_3) e o **diacilglicerol** (DAG) como segundos mensageiros. Neste caso, após interação ligante-receptor, uma Gp-proteína G é ativada e sua subunidade α , acoplada agora a uma molécula de GTP, estimula uma fosfolipase C de membrana. Esta cliva o fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato (PIP_2) de membrana dando dois componentes, o IP_3 e o DAG. O IP_3 busca seu receptor específico, que é um receptor/canal de Ca^{2+} localizado na membrana do retículo endoplasmático, liberando Ca^{2+} para o citoplasma da célula. O DAG per-

⁵**Receptores gabaérgicos** – qualquer dos múltiplos receptores canais iônicos de membrana que se ligam ao ácido γ -aminobutírico e que transmitem à célula-alvo informação inibitória.

manece na membrana e ativa a proteína quinase C (PKC), que também é dependente de Ca^{2+} .

Íons Ca^{2+} atuam como sinalizadores intracelulares em muitas reações. Dependendo do tipo de tecido, esse cátion pode ter sua concentração citoplasmática aumentada à custa do compartimento extracelular. A entrada de Ca^{2+} na célula pode ser feita através de canais sensíveis à voltagem ou através de canais operados por receptores (ionotrópicos ou metabotrópicos). Contudo, na maioria das células, esse estoque é representado pelo retículo sarcoplasmático, geralmente mobilizado pelo IP_3 através de interação com

uma proteína/canal denominada receptor de rianodina. Esse receptor é ainda sensível a outro segundo mensageiro, o **ADP-ribose cíclico**, ao próprio Ca^{2+} e, em menor grau, à cafeína. As concentrações basais de Ca^{2+} no citoplasma são da ordem de 10^{-9} a 10^{-8} M. Quando a célula é estimulada (por potenciais de ação ou interação ligante–receptor) essas concentrações aumentam de 10 a 100 vezes. Cessado o estímulo, as concentrações de Ca^{2+} são reduzidas pela sua extrusão através de bombas localizadas na membrana plasmática, ou por troca Ca^{2+} - Na^{+} ; pela recaptação de Ca^{2+} pelo retículo endoplasmático através de transporte ativo; e

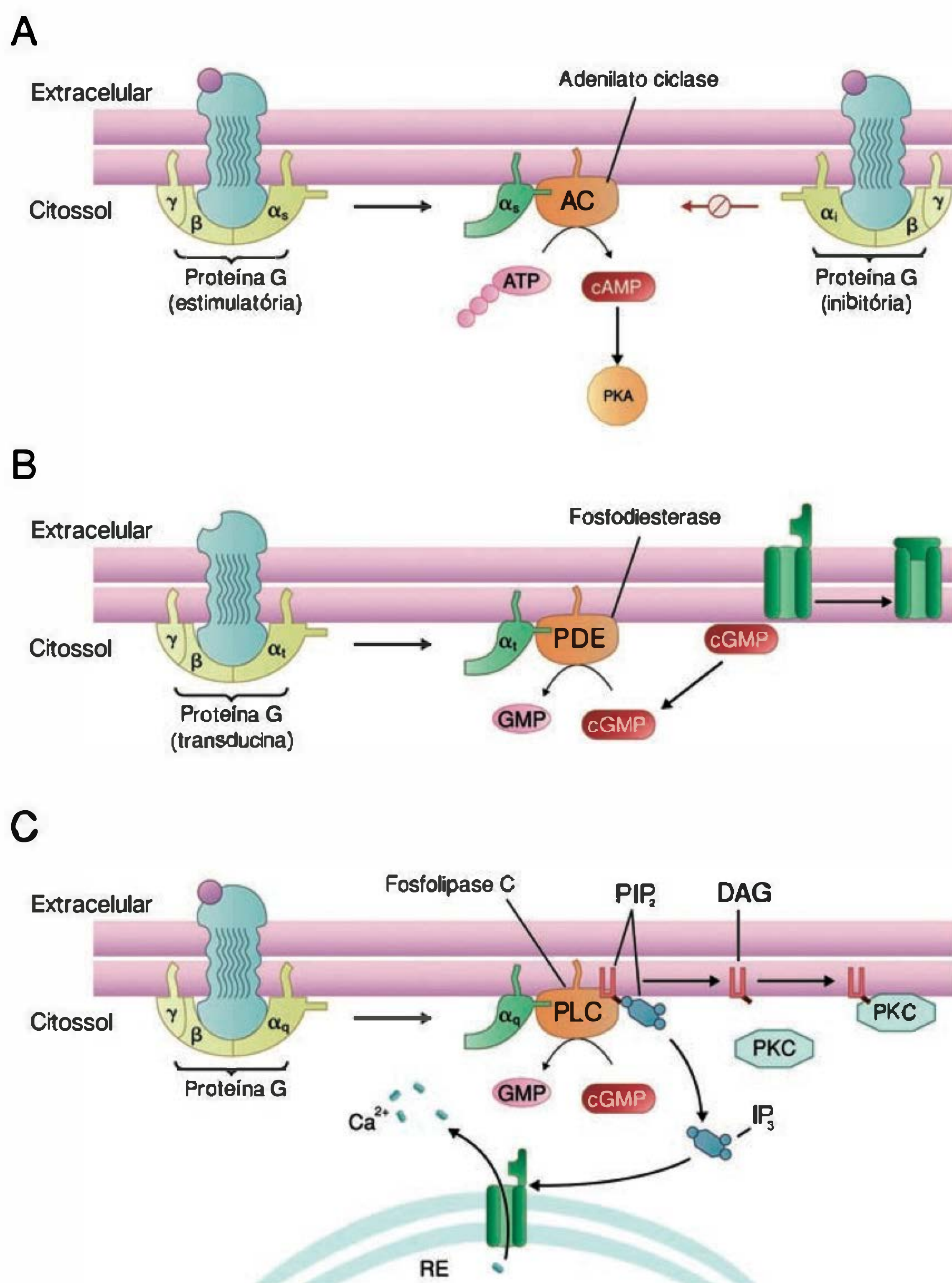


Fig. 7.4 Mecanismos de transdução do sinal através da proteína $G\alpha$. (A) Quando um ligante se acopla a um receptor que recruta uma proteína $G\alpha_s$, a enzima de membrana adenilato ciclase é ativada, contudo, se o ligante se acoplar a uma $G\alpha_i$, a enzima é inibida. A enzima ativada transforma ATP em AMPc que, por sua vez, ativa a proteína quinase A (PKA). (B) No processo de transdução da luz, quando esta incide na retina, fótons interagem com um receptor específico e ativam uma proteína G, a transducina. A subunidade recrutada é uma $G\alpha_t$ e a enzima de membrana ativada é uma fوسفодиesterase. Esta hidrolisa o GMPc, reduzindo sua concentração e, portanto, sua atuação em canais iônicos dependentes de GMPc, ocorrendo hiperpolarização celular. (C) Quando um ligante se acopla a um receptor que recruta uma $G\alpha_q$ ativa uma fوسفolipase c de membrana. Esta enzima converte PIP_2 em IP_3 e DAG. O IP_3 , no citoplasma, libera Ca^{2+} do retículo endoplasmático, enquanto o DAG permanece na membrana e ativa a proteína quinase C (PKC). AMP, adenosina monofosfato; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; ATP, adenosina trifosfato; GMPc, guanosina monofosfato cíclico; DAG, diacilglicerol; RE, retículo endoplasmático; GMP, guanosina monofosfato; IP_3 , 1,4,5-inositol trisfosfato; PIP_2 , fوسفاتidil inositol-4,5-bisfosfato.

pela captação de Ca^{2+} pela mitocôndria, um processo também dependente de energia. Existem ainda na membrana plasmática canais de Ca^{2+} sensíveis ao nível do estoque de Ca^{2+} existente no retículo endoplasmático. As proteínas (ou parte delas) formadoras desses canais são codificadas por uma família de genes denominados *trp*. Sete desses genes já foram identificados nos mamíferos. Existem controvérsias quanto ao controle da abertura/fechamento desses canais. Embora ainda não comprovado experimentalmente, acredita-se que a redução do estoque de Ca^{2+} do retículo endoplasmático liberaria uma substância (mensageiro) que migraria até a membrana plasmática, abrindo os referidos canais. A outra alternativa seria que o próprio IP_3 modularia a abertura e fechamento desses canais na membrana plasmática.

A atividade de inúmeras proteínas celulares (em geral enzimas) é controlada por Ca^{2+} . O modo mais usual da atuação do Ca^{2+} é através de interação com a calmodulina, formando o complexo Ca^{2+} -calmodulina, que ativa uma série de reações intracelulares. Dependendo da célula, essas reações envolvem proteínas quinases e/ou proteínas fosfatases. Como exemplos da atuação do Ca^{2+} como segundo mensageiro temos a contração muscular,

a secreção de vários hormônios e neurotransmissores e a fertilização do óvulo.

Outro grupo importante de enzimas localizado na membrana plasmática é a família das fosfolipases A (PLAs). Estas podem ser estimuladas por receptores de diferentes classes, tais como os receptores para serotonina, glutamato, fator de crescimento epidermal, interferon- α e interferon- γ . A estimulação dessas PLAs também recruta proteína G, contudo, neste caso, a subunidades $\beta\gamma$ e não a $G\alpha$ estariam envolvidas. A estimulação de uma PLA de membrana gera formação de ácido araquidônico (AA) que, por sua vez, dá início a uma cascata de reações, as quais têm como produtos finais tromboxanos, prostaciclina, prostaglandinas e leucotrienos. Essas substâncias estão envolvidas em múltiplas funções celulares, especialmente nos processos de edema. A formação de AA também se origina indiretamente pela ação de segundos mensageiros, tais como IP_3 , DAG e Ca^{2+} .

Outro mensageiro intracelular produzido pela interação ligante-receptor com intermediação de uma proteína G é o óxido nítrico (NO), um gás com meia-vida muito curta que atua como mediador no sistema cardiovascular, geralmente provocando relaxamento da musculatura lisa que

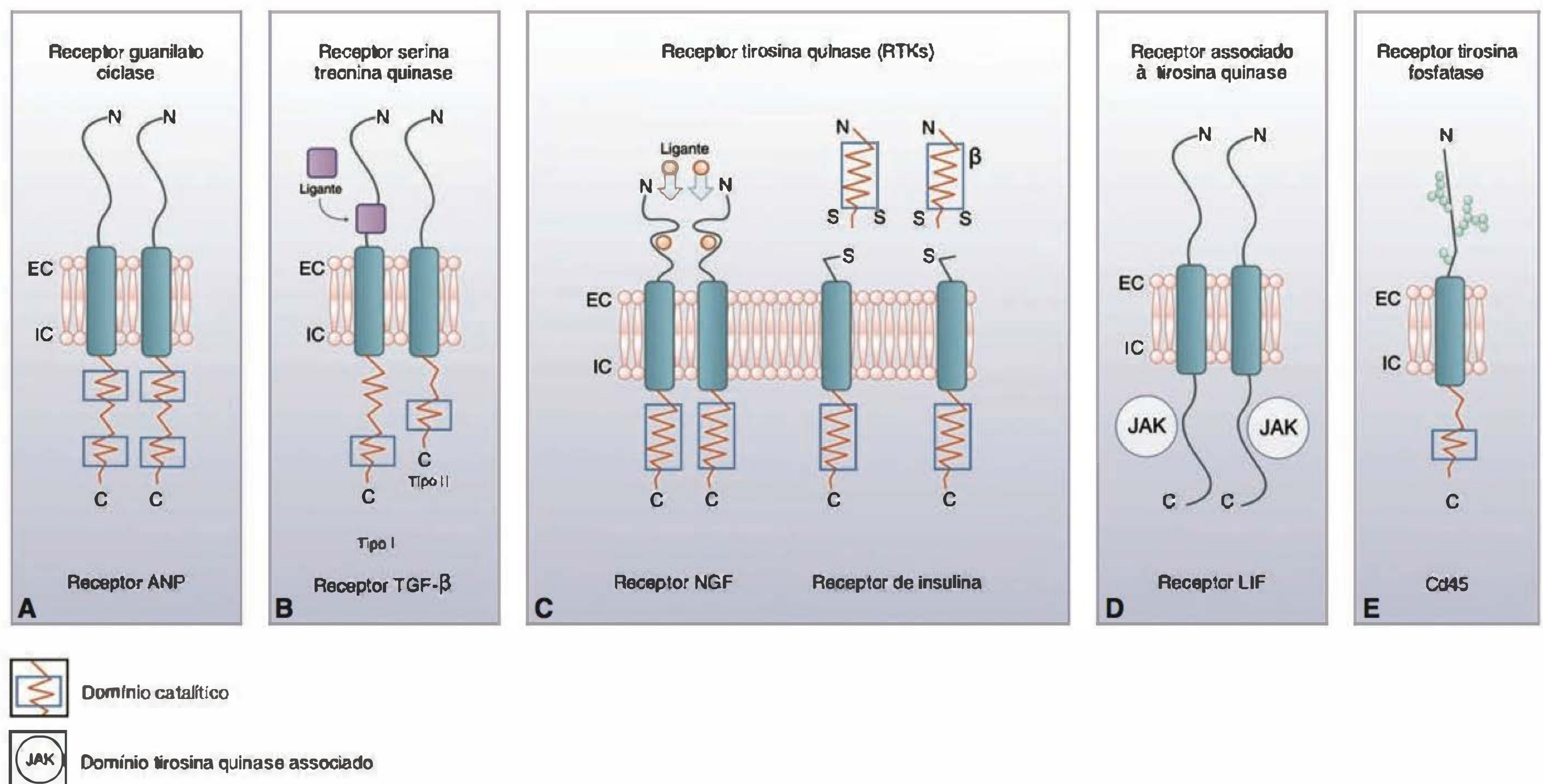


Fig. 7.5 Receptores catalíticos. São receptores constituídos por proteínas integrais com uma alça, possuindo apenas um segmento hidrofóbico embebido na porção lipídica da membrana. Apresentam o N-terminal no compartimento extracelular e o C-terminal citoplasmático. Sua atividade catalítica está localizada na porção citoplasmática. Após união do ligante ao seu receptor ocorre dimerização e subsequente ativação do mesmo. (A) Receptor guanilato ciclase. (B) Receptor serina treonina quinase. (C) Receptores tirosina quinase. (D) Receptor associado à tirosina quinase. (E) Receptor tirosina fosfatase. O receptor da insulina, uma tirosina quinase, é constituído por 4 proteínas, duas subunidades α e duas β já adequadamente organizadas na membrana, unidas através de pontes dissulfídicas. As subunidades α estão localizadas no compartimento extracelular e as β fazem a conexão entre os lados externo e interno da membrana. Independentemente do arranjo perfeito, modificações na configuração espacial dessas proteínas ocorrem após interação ligante-receptor. Os receptores associados à atividade tirosina quinase necessitam recrutar uma proteína com essa atividade, como é o caso do receptor de prolactina. ANP, fator natriurético atrial; TGF, fator transformador de crescimento; NGF, fator de crescimento nervoso; LIF, fator leucocitário de inibição; EC = extracelular; IC = intracelular.

reveste o vaso sanguíneo. Uma via importante na formação do NO consiste na ligação da Ach a um receptor acoplado a uma proteína G e formação de IP_3 nas células endoteliais. IP_3 libera Ca^{2+} do retículo endoplasmático que, após acoplamento com a calmodulina, estimula a NO sintase e formação de NO. Por difusão, o NO atinge as células do músculo liso dos vasos, ativa a guanilato ciclase, formando GMPc. Por sua vez, o GMPc ativa uma PKG que fosforila uma série de proteínas musculares, induzindo relaxamento muscular e conseqüente vasodilatação.

RECEPTORES HORIZONTAIS

Receptores tirosina quinase (RTK)

Geralmente são receptores de uma alça, possuindo, do lado externo da célula, uma região de união com o ligante, e uma cauda citoplasmática onde se encontra a atividade tirosina quinase. Uma variação desse tipo de receptor é a existência de duas proteínas, uma localizada na membrana com função de receptor e outra citoplasmática com função enzimática. Após interação de um ligante ao seu receptor e subseqüente formação de dímeros (algumas vezes trímeros e até tetrâmeros) ocorre a autofosforilação dos mesmos em resíduos tirosina. Essas fosforilações recrutam outras proteínas citoplasmáticas ditas adaptadoras que possuem a habilidade de reconhecer domínios curtos e específicos de aminoácidos em outras proteínas, que passam a ser também fosforiladas em resíduos tirosina. Um desses domínios é o conhecido SH2. Este domínio é formado por uma seqüência de, aproximadamente, 100 resíduos de aminoácidos e que tem habilidade para ancorar outras proteínas através de resíduos de tirosina fosforilados. Através dessas fosforilações iniciais, os RTK podem estimular diferentes vias de sinalização intracelulares e estimular (ou mesmo inibir) várias funções, tais como diferenciação, crescimento e proliferação celulares e apoptose. Dentre as vias mais utilizadas pelos RTK está a via da Ras. Por exemplo, quando um RTK é autofosforilado pela interação com um ligante específico, um complexo de proteínas adaptadoras formado pela GRB2 (proteína que contém um domínio SH2) e pela Sos se acopla ao receptor. A Sos, agora ativada, induz a troca de uma molécula de GDP por uma de GTP na Ras (Ras é uma proteína G monomérica), tornando-a ativa. Ras ativada dá início a várias cascatas de reações, sendo as mais importantes as vias de proteínas quinases ativadoras da mitogênese (MAPK), envolvidas com crescimento. Outras duas vias importantes acionadas por receptores horizontais são as vias da PI3K (fosfatidil inositol 3 quinase) e da JAK/STAT (*Janus Kinase/Signal Transducers and Activators Transcription*), alvos preferenciais da insulina e da prolactina, respectivamente.

COMUNICAÇÕES INTERCELULARES E COM A MATRIZ EXTRACELULAR

Comunicações intercelulares são feitas, primariamente, por **junções abertas**. Estas se constituem em verdadeiros canais entre células adjacentes, permitindo a passagem de correntes elétricas, bem como de substâncias com peso molecular de até 1.200 Da, incluindo água, íons e outros solutos (p. ex., AMPc). As junções abertas são formadas por proteínas, as **conexinas** (Cx). Na espécie humana são conhecidas duas

dezenas dessas proteínas, que são classificadas pelo seu peso molecular (p. ex., Cx26, Cx37, Cx43). As conexinas podem formar canais homoméricos ou heteroméricos com diferentes aberturas e, portanto, diferentes permeabilidades. A formação e a abertura desses canais são estimuladas por hipóxia e inibidas pela redução de pH intracelular. A fosforilação das Cx por PKC também reduz a permeabilidade desses canais. Nas células secretoras de insulina as junções abertas são estimuladas por glicose e inibidas por Ca^{2+} . Concluindo, as junções abertas são importantes na passagem de informação de uma célula à outra e, em alguns órgãos, como o músculo cardíaco e alguns músculos lisos, são fundamentais para a sincronização de sua atividade contrátil.

Uma série de proteínas integrais de membrana, especialmente as da família das **integrinas**, comunica a célula com o meio onde está inserida para melhor adaptá-la morfológicamente a esse meio. As integrinas são responsáveis pelo contato inicial da célula com proteínas da matriz extracelular. Após interação com esta, iniciam reações intracelulares que controlam múltiplas funções, tais como adesão, migração, crescimento e sobrevivência celulares, bem como forma e rigidez do citoesqueleto. São fundamentais para a célula “sentir” as forças mecânicas exercidas pelo meio que a rodeia, e, ao mesmo tempo, sinalizar ao meio sobre sua estrutura. A internalização (ou mesmo externalização) da mensagem envolve modificações conformacionais das integrinas. Estas proteínas são heterodímeros, compostos por duas subunidades ($\alpha\beta$). Uma vez acoplada às proteínas da matriz extracelular (laminina, colágeno, fibronectina), a parte citoplasmática das integrinas se liga a proteínas citoplasmáticas. Estas facilitam a interação da subunidade α com um domínio da subunidade β que contém uma GTPase e cujo mecanismo de ação é semelhante ao de uma proteína G heterotrimérica. Essas modificações permitem alterações conformacionais terciárias e quaternárias da molécula e as informações fluem, dessa maneira, para dentro e para fora de célula. Na célula, mais de 50 proteínas se acoplam direta ou indiretamente às integrinas, permitindo assim uma gama enorme de informações da célula para o meio e vice-versa. Entre as proteínas que se ligam diretamente às integrinas temos **caveolina, receptores tirosina quinase, quinase de adesão focal, α -actina, talina, paxilina e quinase dependente da integrina**. Essas integrações permitem o recrutamento de várias vias de sinalização intracelulares responsáveis pelas funções mencionadas acima.

As **caderinas** formam outro grupo importante de receptores de superfície celular. Através delas e num processo dependente de Ca^{2+} , formam **junções aderentes** entre duas células. Essas conexões são fundamentais para o estabelecimento e manutenção da polaridade celular da arquitetura do tecido e no reconhecimento e atividades migratórias associadas ao desenvolvimento do tecido. As junções aderentes estão intimamente ligadas ao citoesqueleto através das **cateninas α e β** . Alterações nessas proteínas impedem a formação das junções aderentes com aumento da motilidade celular no tecido em questão e subseqüente invasão do mesmo por células tumorais, por exemplo. Além das funções estruturais, a β -catenina atua como ativador transcrricional de vários genes envolvidos na proliferação e invasão celulares, tais como Myc (família de genes que

codificam proteínas regulatórias de meia-vida muito curta e que atuam como fatores de transcrição), ciclina D1 (proteína envolvida na regulação do ciclo celular), metaloproteínas (enzimas cujas atividades são dependentes da presença de um cátion bivalente) e fibronectina (glicoproteína com função de adesão presente na superfície das células, nos tecidos conectivos e no fluido extracelular).

SINAPSES IMUNOLÓGICAS

Um tipo especial de comunicação entre as células, indicado na Figura 7.6, são as **sinapses imunológicas**. Nestas, vários sinais extracelulares associados com eventos de adesão celular são necessários para que as células apresentadoras de antígenos (APC) passem as informações para as células T. Inicialmente, receptores específicos (RTC) localizados na membrana plasmática da célula T se acoplam ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) da célula apresentadora. Além desse primeiro passo, é necessária a colaboração de uma série de co-receptores e co-ligantes. Dentre os co-receptores mais estudados estão CD28 (proteína estimulatória da célula T) e CTLA-4 (proteína inibitória da célula T) e, entre os co-ligantes, B7-1 e B7-2 (proteínas expressas nas células apresentadoras de antígeno que aumentam a proliferação das células T, a produção de citocinas e diminuição da apoptose). A interação de CD28 com B7 potencializa, enquanto a união entre B7 e CTLA-4 inibe a atividade da célula T. A interação inicial

entre RTC e MHC induz compartimentalização dos vários componentes na região da sinapse imunológica. Na parte central concentram-se os complexos ligante-receptor e co-receptor-co-ligante. Essa zona central é ladeada por uma zona rica em moléculas de adesão, incluindo LFA-1 (glicoproteína da superfície dos linfócitos), presente na célula T, e ICAM-1 (glicoproteína da família das imunoglobulinas denominada molécula de adesão intracelular), localizada na célula apresentadora de antígeno. Esses complexos de adesão se ligam à talina que, por sua vez, faz conexão com as F-actinas e estas com a miosina II na célula T. Esse arranjo favorece a secreção polarizada de citocinas. Além de aumentar a aderência entre as células, nos linfócitos a interação ICAM com LFA-1 induz a polimerização de actina, estimula a sinalização via Ca^{2+} e ativação da PKC. Interessante notar que, durante a ontogênese do sistema nervoso, alguns RTK da família Eph (família de proteínas tirosina quinase) são estimulados por ligantes específicos ditos efrinas. A fosforilação em tirosina induzida pelo complexo Eph/efrina induz a formação de junções aderentes necessárias para a orientação adequada durante a formação e crescimento dos neurônios.

REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA

Em princípio, todas as células do indivíduo possuem todos os genes da sua espécie. Contudo, o conjunto de proteínas expresso por uma determinada célula está intimamente

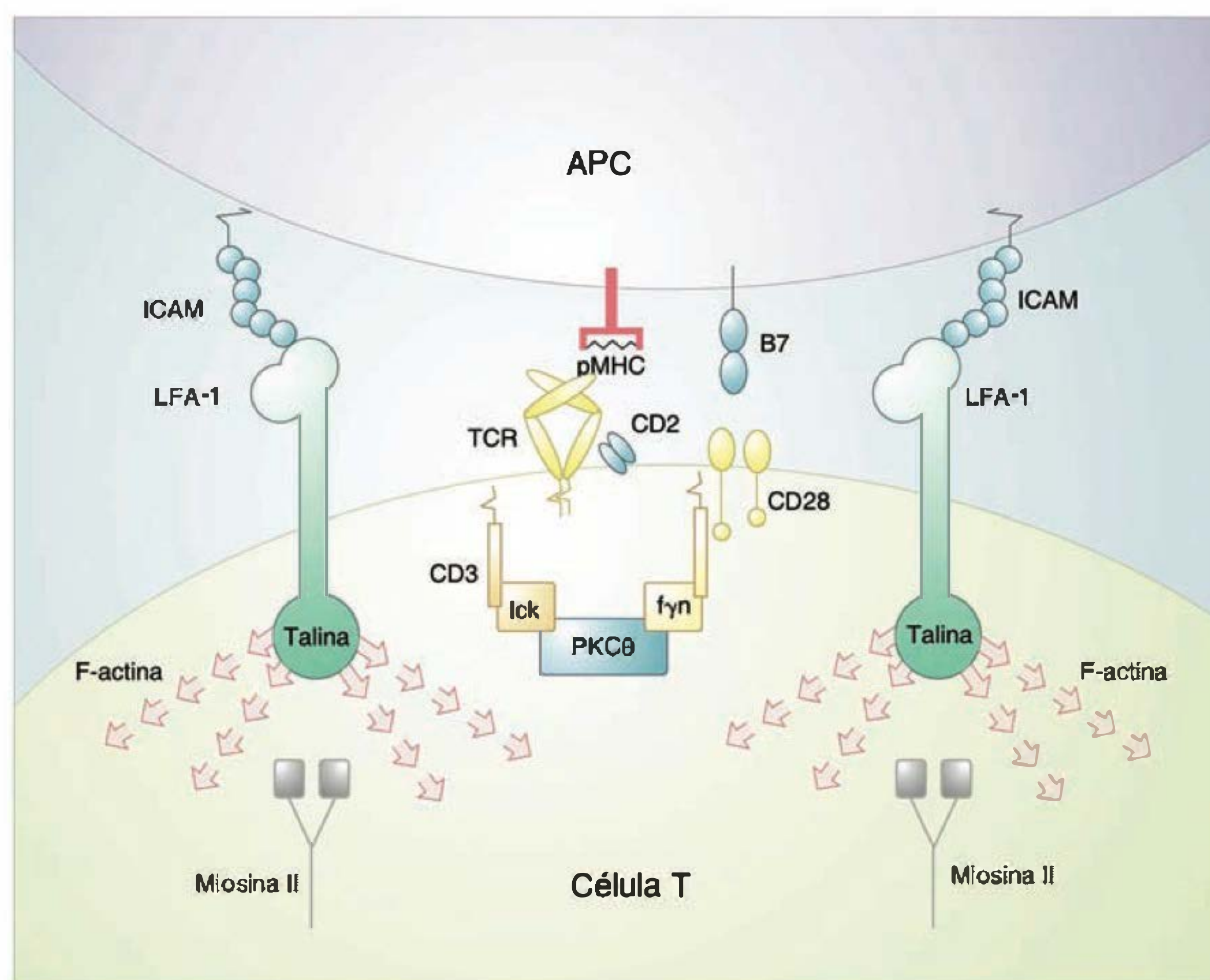


Fig. 7.6 Esquema de uma sinapse imunológica. O modelo realça compartimentalização dos componentes específicos da sinalização em zonas discretas. A zona central da sinapse é enriquecida por moléculas sinalizadoras de superfície celular (TCR, complexo MHC, ligantes e receptores co-estimuladores) e por proteínas ancoradoras e sinalizadoras (quinases da família Src e outras). Na zona periférica da sinapse, circundando o complexo de sinalização central, estão moléculas de adesão e moléculas citoplasmáticas organizadoras do citoesqueleto necessário para a formação do arranjo. APC, célula apresentadora de antígeno; ICAM e LFA-1, moléculas de adesão; pMHC, complexo peptídico de histocompatibilidade maior; TCR, *T-cell receptor*; CD2, CD3 e CD28, receptores co-estimuladores; fyn, Ick e PKCθ, moléculas intracelulares de sinalização.

relacionado às funções exercidas por esta. Esse mecanismo, que permite a uma célula copiar um determinado grupo de genes responsáveis pela expressão das proteínas características da referida célula, foi determinado como **expressão gênica tecido-específica**. Contudo, como as células devem se adaptar constantemente ao meio, a expressão dos genes típicos de uma célula ou mesmo alguns que devem ser expressos esporadicamente são fortemente controlados por agentes externos. Esse tipo de expressão é denominado **expressão gênica induzida**. Os mecanismos básicos que controlam a expressão gênica, aumento ou redução, envolvem uma série de fatores de transcrição, dentre estes os receptores nucleares.

Nos eucariotos, a enzima responsável pela cópia do DNA em RNA é a RNA polimerase II. Para que essa enzima copie um determinado gene, é necessária a concorrência de fatores básicos de transcrição (proteínas), sendo os mais importantes: TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIIF, TFIIH e TFIIJ. Esses fatores de transcrição primários posicionam e orientam corretamente a RNA polimerase II, formando um núcleo promotor que determina o ponto exato para o início da cópia, bem como expõe o sítio ativo da enzima sobre a fita a ser copiada. Além dos fatores básicos de transcrição, o sucesso na expressão ou repressão de um determinado gene depende de outros fatores de transcrição e de co-fatores adicionais (co-ativadores e co-repressores). Dentre os co-fatores mais importantes está o TBP (proteína ligante do TATA Box) que, na verdade, é uma subunidade do TFIID.

Se um gene deve ser copiado em maior escala que outro, a região promotora do mesmo deve conter elementos capazes de atrair os fatores de transcrição e retê-los no núcleo promotor com maior habilidade que os outros. A função de atrair fatores de transcrição para um determinado gene é desempenhada por várias regiões pertencentes à fita do DNA, localizadas a montante do gene, e denominadas elementos *cis*. Uma das mais importantes é a região denominada **TATA Box**, localizada mais ou menos 30 pares de bases a montante do gene, e responsável pelo início da formação do núcleo promotor. Quanto maior a necessidade de uma célula em copiar um determinado gene maior será o número de regiões promotoras. Essas regiões podem ser influenciadas por outros fatores de transcrição que, por sua vez, são controlados por hormônios, nutrientes, segundos mensageiros e vias de sinalização intracelulares.

A formação do núcleo promotor começa com a união da subunidade TBP do TFIID ao TATA. TFIID é fortemente associado à região TATA pelo TFIIA, que se liga ao TBP e também à região mais a montante do TATA. A estabilidade do complexo TFIID/TFIIA é reforçada pela presença de um terceiro fator de transcrição, o TFIIB. Esse fator também faz a ponte entre a RNA polimerase II e o TFIIIF, importante para a iniciação da cópia. Ao núcleo promotor juntam-se agora TFIIE, TFIIJ e TFIIH, e o complexo está pronto para copiar o gene. O TFIIH é uma helicase (enzima responsável por desespiralar a fita dupla do DNA) e contribui para a separação das fitas do DNA. A descrição dos passos para a formação do núcleo promotor está extremamente resumida e colocada de maneira simplista, pois se sabe que inúmeros genes não possuem a região TATA Box, então, outros elementos iniciadores, bem como outros fatores, são necessários para a perfeita expressão desses genes.

Como mencionado antes, a região promotora de um gene possui ainda outras seqüências de bases controladoras de sua expressão. Entre essas, a **seqüência promotora proximal**, localizada a aproximadamente 100 pares de bases do gene, e que é controlada por fatores de transcrição específicos, fundamentais para a expressão de determinados genes. Outras regiões promotoras, muitas vezes localizadas

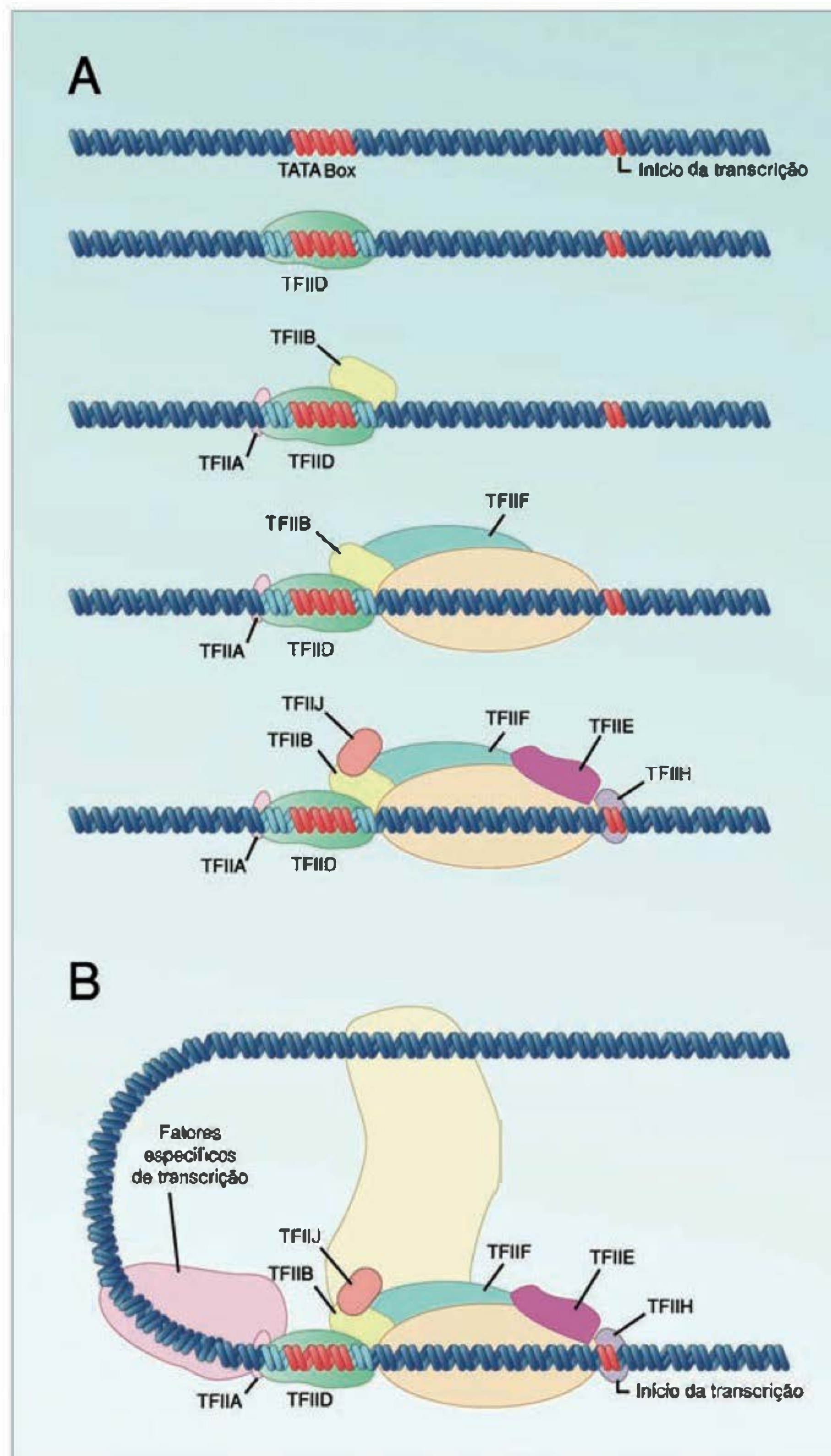


Fig. 7.7 Seqüência de eventos responsável pela formação do complexo de iniciação para a transcrição gênica. **(A)** De cima para baixo vê-se que a região TATA, localizada mais ou menos 30 pares de bases a montante do ponto de início da transcrição, é inicialmente ocupada pelo TFIID. A seguir juntam-se os fatores TFIIA, TFIIB, polimerase II e mais os fatores TFIIE, TFIIH e TFIIJ. Esse conjunto composto por pelo menos 7 proteínas forma o complexo primário de transcrição. **(B)** A figura mostra que alguns fatores específicos de transcrição se acoplam a elementos potencializadores que são seqüências de bases localizadas na região promotora a montante do gene. Quando isso ocorre, o DNA faz uma dobra, interagindo com o complexo primário de iniciação, tornando-o mais eficaz. TFIIA-J, fatores de transcrição.

a centenas e mesmo a milhares de pares de bases do gene, são também alvos de fatores de transcrição. Essas regiões, denominadas **elementos regulatórios**, podem ser positivas ou negativas. Os **elementos regulatórios** positivos são também conhecidos como **estimuladores** e os negativos como **silenciadores**. Por outro lado, os fatores específicos de transcrição que se ligam aos **estimuladores** são denominados **ativadores**, e os que se ligam aos **silenciadores** são chamados de **repressores**. Quando um fator de transcrição ativador se liga a um elemento estimulador, ocorre uma dobra do DNA e o ativador se debruça sobre o núcleo promotor, estabilizando-o por mais tempo e permitindo assim um número maior de cópias daquele determinado gene.

Os fatores de transcrição se ligam a seqüências de bases do DNA através de segmentos (*motifs*) diferentes. Esses fatores de transcrição são agrupados em famílias de acordo com o tipo de segmento utilizado para o seu acoplamento com a fita do DNA e, entre os mais conhecidos estão dedos de zinco, zíper básico, hélice-alça-hélice básico, hélice-volta-hélice e folha β . Cada um desses segmentos constitui-se em uma estrutura protéica terciária e geralmente se acopla à fenda maior do DNA via uma α -hélice.

RECEPTORES NUCLEARES

A expressão gênica pode ser modulada por receptores nucleares que são comandados por ligantes oriundos do meio externo, por nutrientes, cátions, segundos mensageiros e por vias de sinalização intracelular, por exemplo, Ras-MAPK e JAK.

Hormônios esteróides e tireoideanos, vitamina D e ácido retinóico atuam no interior das células-alvo em receptores que são fatores de transcrição. A interação entre essas estruturas obedece a critérios básicos já determinados para a maioria das interações ligante-receptor, ou seja, capacidade finita de interação, alta afinidade e alta especificidade (há exceções). Esses fatores de transcrição encontram seus respectivos ligantes no citoplasma da célula-alvo ou no núcleo. Fazem parte de uma família de proteínas com grande homologia que congrega mais de 50 membros. Nem todos os receptores dessa família possuem ligantes específicos. Esses que não possuem ligantes e que agem na célula como fatores de transcrição constitutivos são denominados receptores órfãos.

Os receptores nucleares são proteínas com peso molecular entre 50 e 100 mil Da. Encontram (poucos) seus respecti-

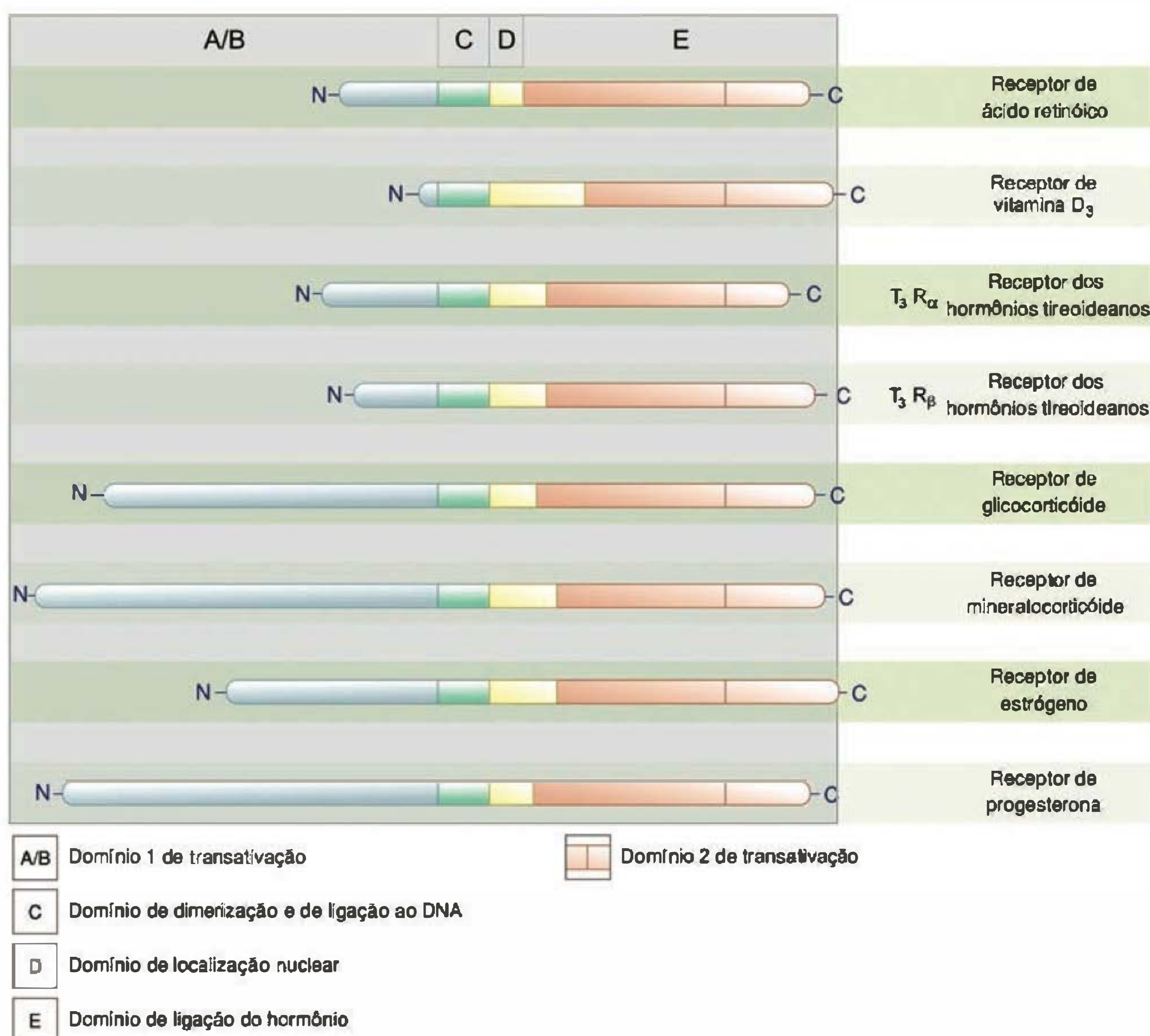


Fig. 7.8 Esquema dos receptores intracelulares. Alguns membros dessa família são encontrados no citoplasma e outros no núcleo. São, na verdade, fatores de transcrição e atuam como receptores para inúmeros ligantes, incluindo ácido retinóico, vitamina D, hormônios tireoideanos e hormônios esteróides. Esses receptores são compostos por até seis regiões, bastante conservadas, que possuem diferentes funções, como indicado na figura. A região F que aparece apenas nos receptores de estrógenos não tem função conhecida. Após interação com seu respectivo ligante ocorre a dimerização, migração ao núcleo (para aqueles que se encontram no citoplasma), ligação com o DNA da região promotora específica e modulação da expressão gênica.

vos ligantes no citoplasma ou já no núcleo (maioria). Como possuem alta homologia entre eles, apresentam regiões específicas comuns denominadas A, B, C, D e F. Como são receptores nucleares, possuem uma região ou mais regiões (sinal de localização nuclear, próximo aos domínios C e D) responsáveis pela localização correta do seu local de ação no núcleo, exceto os receptores de glicocorticóides que normalmente se encontram no citoplasma da célula, rodeados por várias outras proteínas, dentre as quais as proteínas de choque térmico. Quando acopladas ao seu ligante específico, as “chaperonas” são afastadas e o receptor pode agora migrar até o núcleo.

Os segmentos D e principalmente E do receptor são responsáveis pela interação com o ligante. São ainda responsáveis pela dimerização do receptor e importantes para a transcrição do gene. A região de ligação do receptor ao seu ligante específico é altamente complexa, envolvendo 12 segmentos do tipo α -hélice, formando estrutura terciária. Após união com seu respectivo ligante, dimerização e movimento em direção ao núcleo (no caso dos receptores citoplasmáticos), o passo seguinte é a ligação do receptor com um elemento *cis* específico (elementos responsivos a hormônios, ERH) da região promotora do gene (ou genes), cuja expressão deve ser modificada (para mais ou para menos). A interligação do receptor com o ERH é mediada pela porção C-terminal. Essa região é composta por 66 a 68 aminoácidos, incluindo dois subdomínios denominados dedos de zinco, mantidos por 4 resíduos cisteínas unidas a um átomo de zinco. A especificidade da ligação entre esses dedos de zinco e a fenda maior do DNA depende da sequência de aminoácidos formadores dos dedos de zinco, especialmente os localizados nas chamadas P-box, que se encontram na base de cada um dos dedos de zinco, lado N-terminal da proteína. As regiões A-B e F são necessárias para a ativação da expressão gênica. Os receptores dos hormônios glicocorticóides, mineralocorticóides, estrógenos, progesterona e andrógenos se ligam ao ERH na forma de homodímeros. Ao contrário, os receptores para os hormônios tireoideanos (THR), vitamina D (VDR) e ácido retinóico (RAR) o fazem sob a forma de heterodímeros, especialmente em associação com o receptor do ácido retinóico 9-*cis* (RXR). Se a maioria dos receptores já está acoplada a seus respectivos locais de ação no núcleo fica evidente que a ligação com o DNA e a dimerização destes não depende da ligação entre o receptor e seu ligante. Contudo, a ativação do complexo (conhecida também como **transativação**) não ocorre se não houver a ligação entre as duas entidades.

Alguns receptores nucleares são estimulados por metabólitos intermediários, por certos produtos finais de reações químicas, por fármacos e substâncias externas denominadas **xenobióticos** (substâncias naturalmente ausentes do organismo que, quando ingeridas, podem atuar no metabolismo). Apenas para registro temos os receptores hepáticos X (LXR), que são ativados por um intermediário da via da biossíntese do colesterol, o BAR, que regula a síntese da bile no hepatócito, e os já conhecidos receptores de fibratos, os PPAR (receptores ativadores da proliferação de peroxissomos), que também são alvos das tiazolidinedionas (drogas utilizadas no tratamento do diabetes mellitus), que aumentam a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos.

Finalmente, é importante salientar o controle da expressão gênica por segundos mensageiros tais como o AMPc. Este, quando aumentado no citoplasma, estimula a PKA, que migra até o núcleo e fosforila a CREB e outras proteínas. A CREB é um fator de transcrição que atua sobre o CRE, uma sequência de bases existente na região promotora de vários genes e sensível ao CREB (na verdade, CRE significa elemento sensível ao AMPc, embora este não atue diretamente sobre o primeiro). CREB ativada atua sobre outro fator, o CBP, e este agora potencializa a ação do núcleo de transcrição e vários genes são copiados em maior quantidade.

A expressão gênica também é modulada por uma série enorme de fatores de crescimento e hormônios que geralmente utilizam receptores horizontais que ativam tirosinas quinases. A via mais utilizada para isso é a Ras/MAPK, já descrita. Outra via importante é a via da JAK/STAT; esta tem como estimuladores iniciais também fatores de crescimento, alguns hormônios e citocinas. A via da JAK/STAT é uma via rápida e, após fosforilação inicial do JAK (homenagem ao deus Janus, que possui duas faces), essa molécula adaptadora fosforila um ou mais resíduos tirosina do próprio receptor que, agora, pode recrutar diferentes STAT. Esses, após dimerização, migram ao núcleo para estimular a expressão gênica. Tanto a via da Ras/MAPK quanto do JAK/STAT estimulam vários genes, especialmente alguns ditos *early genes* (genes cuja expressão é disparada rapidamente por fatores de crescimento. Muitos desses genes codificam fatores de transcrição, tais como c-fos e c-jun, que controlam a expressão de outros genes).

Concluindo, a expressão gênica é controlada por dezenas de fatores de transcrição de maneira independente ou dependente de sinais externos. Nas células, os sinais externos (e também internos) são traduzidos pela ação direta de hormônios sobre fatores de transcrição (p. ex., hormônios esteróides, hormônios tireoideanos, ácido retinóico, vitamina D₃, metabólitos etc.), por substratos de segundos mensageiros (PKA, PKC e Ca²⁺) e por vias de transdução do sinal (p. ex., Ras/MAPK, JAK/STAT). Além desses múltiplos sinais, as células desenvolveram a habilidade de estabelecer comunicação (modulação) entre os mesmos num processo denominado *cross/talk* (conversa cruzada), possibilitando sincronia perfeita dos sinais, essencial para a homeostase celular e, conseqüentemente, do indivíduo.

LEITURA ADICIONAL

1. Boron W, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. Saunders; 2004. Caps. 4 e 5.
2. Bradshaw RA, Dennis EA. *Handbook of Cell Signaling*. 1st ed. New York: Academic Press; 2004. vols. 1-3.
3. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neuronal Science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2000. Cap 13.
4. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polnsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 17-79.
5. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Molecular Cell Biology*. 4th ed. New York: Freeman & Company; 2000. p. 848-909.

CAPÍTULO 8

TRANSMISSÃO SINÁPTICA E INTEGRAÇÃO NEURAL

Luiz Roberto G. Britto

Sinapses

As sinapses elétricas

As sinapses químicas

Organização geral

A liberação dos neuromediadores

Os neuromediadores

Os receptores de neuromediadores

Os receptores ionotrópicos e as ações sinápticas rápidas

Os receptores metabotrópicos e as ações sinápticas de médio e longo prazo

Integração sináptica — circuitos neurais

Plasticidade sináptica

SINAPSES

Os muitos bilhões de neurônios do sistema nervoso central podem se comunicar de várias maneiras, entre as quais as mais especializadas tanto morfológica quanto funcionalmente são as **sinapses**. O termo sinapse (do grego *synapsis*, “unir”) foi cunhado por Charles Sherrington (Grã-Bretanha) no final do século 19, mas Santiago Ramón y Cajal (Espanha) já havia descrito essas estruturas histologicamente ao menos uma década antes. Para se ter uma idéia da importância do assunto, Ramón y Cajal foi um dos ganhadores do prêmio Nobel de 1906 por suas descobertas sobre a morfologia do sistema nervoso, enquanto Sherrington dividiu o prêmio de 1932. Desde então, o termo sinapse tem sido amplamente empregado para designar as estruturas que permitem a neurônios influenciar outros neurônios (geralmente milhares de outros, no sistema nervoso central), por meio de contatos axo-dendríticos, axo-somáticos, axo-axônicos, dendro-dendríticos, dendro-somáticos, soma-somáticos ou soma-dendríticos. Do ponto de vista funcional, as sinapses podem ser classificadas como **elétricas** ou **químicas**,

na dependência da necessidade ou não de neuromediação química. Curiosamente, essa dicotomia foi alvo, no começo do século passado, de uma grande disputa científica entre alguns neurofisiologistas e alguns neurofarmacologistas, sendo que os primeiros argumentavam que a transmissão deveria ser elétrica e os farmacologistas que a transmissão deveria ser química. Só na segunda parte do século 20, à medida que as técnicas de pesquisa em neurociências foram evoluindo, ficou estabelecido que ambos os tipos de transmissão existem no sistema nervoso. É importante o fato de que as conexões sinápticas são dinâmicas, sendo formadas ao longo do desenvolvimento a partir dos processos de diferenciação celular e emissão de prolongamentos, mas também podem ser eliminadas por competição ao longo do desenvolvimento e na vida pós-natal. A atividade e a disponibilidade de **neurotrofinas**, proteínas fundamentais para o desenvolvimento e sobrevivência neuronais, têm também importância na manutenção das sinapses e, portanto, na integridade dos circuitos neurais.

AS SINAPSES ELÉTRICAS

Em muitas regiões do sistema nervoso central, tanto de invertebrados como de vertebrados, há especializações sinápticas cujo mecanismo de funcionamento baseia-se na transmissão por corrente elétrica, já que nessas sinapses há frequentemente uma continuidade citoplasmática entre os neurônios envolvidos (Figura 8.1). A análise ultraestrutural dessas sinapses revela a presença de canais nas regiões de aposição das membranas celulares, que são formados de **conexinas**. Essas proteínas têm em sua estrutura molecular quatro domínios transmembrânicos, sendo portanto semelhantes às proteínas que constituem receptores ionotrópicos das sinapses químicas (ver adiante). Há diversas isoformas de conexinas, que são expressas em regiões específicas do sistema nervoso, mas, em geral, as isoformas dominantes em sinapses elétricas em neurônios são as conexinas 36, 45 e 57, assim denominadas pelos seus pesos moleculares (36, 45 e 57 kD, respecti-

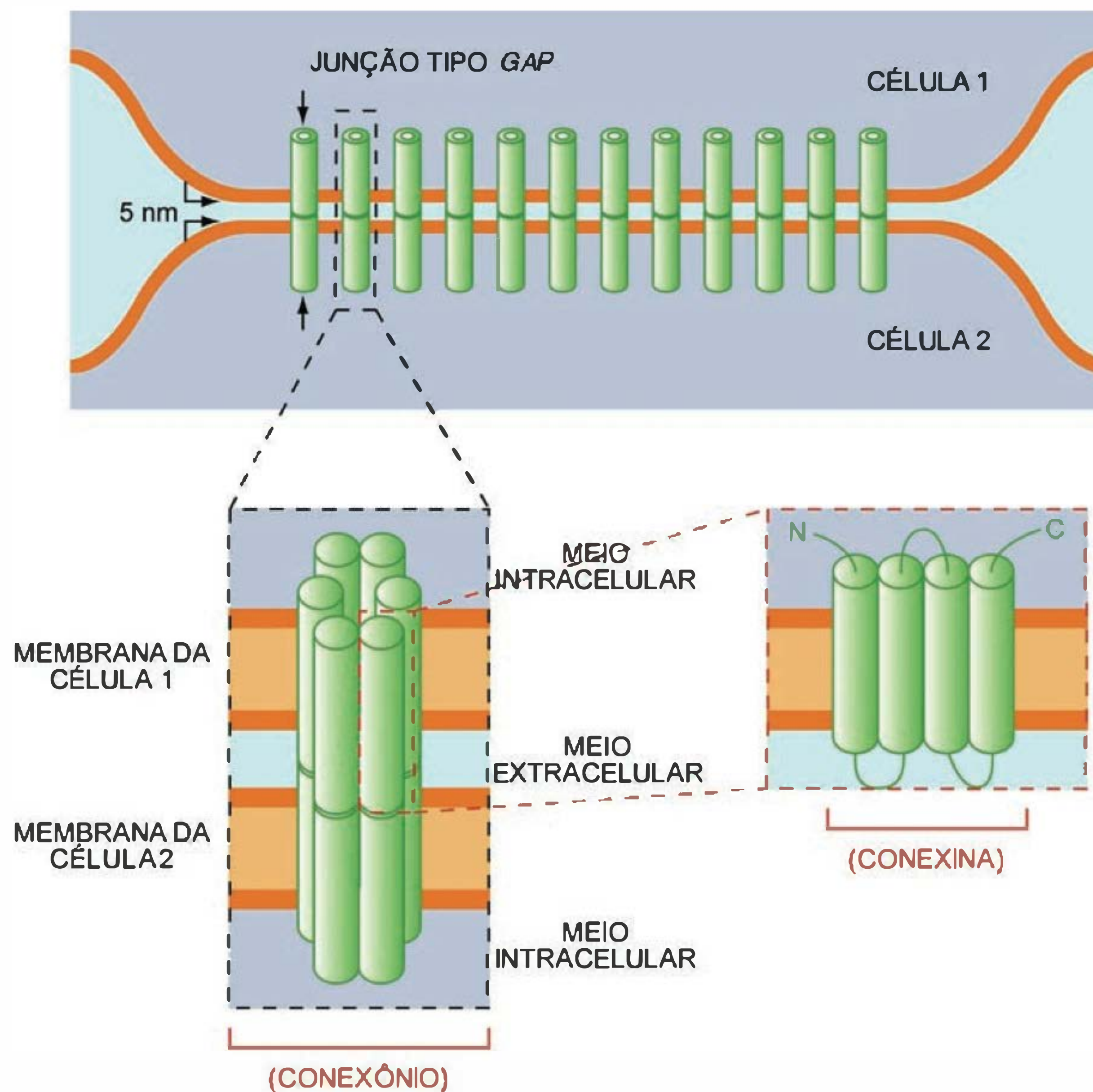


Fig. 8.1 Estrutura geral de uma sinapse elétrica no sistema nervoso central. Os canais formados por dois conexônios apostos (um de cada célula) são reguláveis, podendo estar abertos ou fechados. Cada conexina tem quatro domínios transmembrânicos, à semelhança de alguns receptores ionotrópicos das sinapses químicas.

vamente). Outras isoformas aparecem em células gliais, como as conexinas 26, 30 e 43 em astrócitos, a conexina 32 em células de Schwann e a conexina 47 em oligodendrócitos. As conexinas se organizam, em cada neurônio, em hexâmeros (homo- ou hetero-hexâmeros), que se acoplam a hexâmeros (cada hexâmero é geralmente denominado conexônio) no neurônio-alvo, permitindo a continuidade citoplasmática, limitada, no entanto, a moléculas pequenas (até cerca de 8 kD). Essas moléculas incluem, além de cátions e ânions, substâncias como fatores tróficos (ou neurotrofinas), fundamentais para a manutenção da integridade morfológica e funcional dos circuitos neurais. Os dois hexâmeros formam, em conjunto, as chamadas **junctões tipo gap**, cuja resistência à passagem de corrente é muito baixa. Assim, dois neurônios podem estar acoplados eletricamente por meio de canais desse tipo, sendo que correntes despolarizantes ou hiperpolarizantes em um neurônio podem facilmente passar às outras células com as quais um determinado neurônio estiver conectado dessa forma. Isto significa que esse tipo de sinapse opera geralmente de modo bidirecional, ou seja, atividade elétrica em qualquer dos neurônios pode influenciar o outro neurônio em questão de microssegundos, garantindo uma comunicação neuronal que produz uma sincronização de atividade dos neurônios envolvidos. Essa é realmente a

característica mais vantajosa das sinapses elétricas, que é a de sincronizar grupos neuronais onde essas sinapses são encontradas, que incluem desde circuitos medulares até grupos de neurônios corticais. Além disso, as sinapses elétricas, por permitirem passagem de pequenas moléculas entre as células envolvidas, parecem ter também importância em processos associados ao desenvolvimento neural. Uma desvantagem das sinapses elétricas é a sua reduzida plasticidade, ou seja, uma limitada capacidade de ajuste em função da estimulação prévia ou da falta de atividade. A única plasticidade da sinapse elétrica conhecida é a possibilidade de fechamento dos canais tipo *gap* por vários fatores, como pH, aumento do cálcio intracelular e mesmo por ação de neuromoduladores em sinapses químicas dos mesmos neurônios, o que produz desacoplamento dos neurônios envolvidos, com implicações fisiológicas importantes, como a proteção das células vinculadas por sinapses elétricas à ameaça que podem representar o aumento do cálcio intracelular e as variações do pH. Além disso, dificilmente a sinapse elétrica pode inverter o sinal na transmissão, isto é, atividade em um neurônio resultar em inibição do neurônio seguinte, que é um ponto fundamental das operações neurais. Esta inversão, de modo geral, só pode ser realizada por sinapses químicas, como descrito a seguir.

AS SINAPSES QUÍMICAS

Organização geral

Apesar da existência de sinapses elétricas em muitas regiões do sistema nervoso, não há dúvida de que, evolutivamente, as sinapses químicas apresentam clara prevalência sobre essas. As razões mais importantes para isso decorrem, claramente, dos seguintes fatos: (1) as sinapses químicas são mais dinâmicas, plásticas ou reguláveis em comparação às elétricas, que são muito pouco moduláveis; (2) as sinapses químicas podem produzir uma gama de reações muito ampla, quando comparadas às sinapses elétricas, e que variam de efeitos elétricos do tipo inibitório ou excitatório até o controle da expressão gênica dos neurônios envolvidos; (3) as sinapses químicas têm alto poder de amplificação, já que mesmo um neurônio muito pequeno é capaz de influenciar diversas células muito maiores por tempos prolongados. É importante ressaltar que a sinapse química opera em uma faixa de tempo que varia de alguns milissegundos até alguns minutos, o que implica a existência de um retardo na ação sináptica de um neurônio sobre outros, praticamente inexistente nas sinapses elétricas. As múltiplas possibilidades de regulação das sinapses químicas tornam-nas vantajosas em relação às elétricas, especialmente se considerarmos, por exemplo, a faixa temporal da ação muscular, que é da ordem de no mínimo 100-200 milissegundos (por envolver complexas alterações bioquímicas nas células musculares). Assim, sinapses elétricas não necessariamente produziram comportamentos mais rápidos, por permitirem comunicação neuronal na faixa de microssegundos, e teriam, além disso, a desvantagem de serem bidirecionais, portanto menos seletivas e precisas, e pouco moduláveis.

A estrutura das sinapses químicas é bastante complexa (Figura 8.2), envolvendo em geral vesículas sinápticas, sítios de reconhecimento e ancoramento de vesículas, um

conjunto de algumas dezenas de proteínas envolvidas na liberação dos mediadores, canais de cálcio dependentes de voltagem, receptores de membrana (tanto pós-sinápticos como pré-sinápticos) e mecanismos de transporte/inativação dos mediadores, tanto no neurônio pré-sináptico como nas células gliais que envolvem e isolam todas as sinapses químicas das sinapses e neurônios vizinhos. A caracterização das sinapses químicas por microscopia eletrônica permite claramente confirmar a presença de vesículas, da fenda sináptica (cuja largura varia ao redor de 25 nm, com área total por volta de $1 \mu\text{m}^2$) e dos agregados protéicos do lado pós-sináptico, contendo receptores pós-sinápticos em alta densidade. Apesar da existência de uma fenda sináptica, as células que são conectadas por sinapses químicas são mantidas em sua posição próxima por várias moléculas de adesão, como as **caderinas**, **cateninas** e **neurexinas**. As especializações pós-sinápticas são, em geral, de dois tipos, denominadas **assimétricas** (tipo I) ou **simétricas** (tipo II), dependendo da presença ou não de um espessamento muito marcante ("densidade pós-sináptica"). De maneira geral, as sinapses excitatórias são assimétricas, e são encontradas preferencialmente nas porções distais dos dendritos dos neurônios, enquanto as sinapses inibitórias, que geralmente são simétricas, são mais encontradas nos corpos celulares e dendritos proximais, além do segmento inicial do axônio. Além disso, muitas sinapses excitatórias atuam em regiões especializadas para a recepção de sinais, os **espinhos dendríticos**, onde existe uma concentração especialmente alta de receptores pós-sinápticos e toda a maquinaria empregada para a transmissão sináptica, descrita a seguir. Os espinhos dendríticos são muito importantes pelo seu alto grau de plasticidade. De fato, o número de espinhos dendríticos em um neurônio pode variar enormemente em função da atividade e também de outros fatores, como o ciclo estral, como demonstrado em ratas.

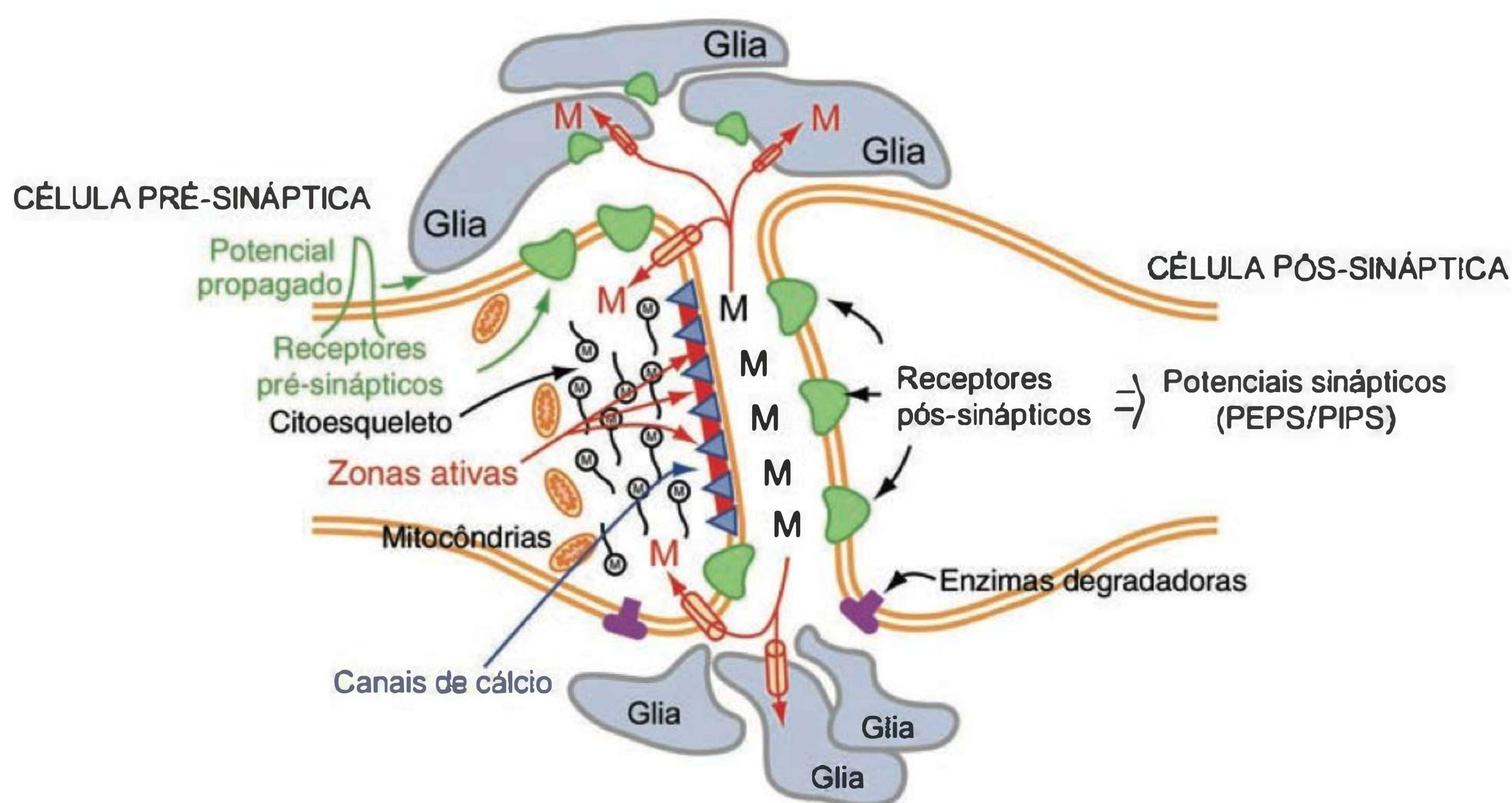


Fig. 8.2 Estrutura geral de uma sinapse química no sistema nervoso central, ilustrando os elementos principais envolvidos na sinalização por neuromediadores (M). Notar a presença tanto de transportadores como de receptores de neuromediadores nas células gliais. O potencial propagado indicado na figura, fundamental para a liberação do mediador, não é necessariamente um potencial de ação, podendo ser um potencial local, do tipo eletrotônico, quando o elemento pré-sináptico for um dendrito ou uma porção do corpo celular de um neurônio.

Os mediadores sinápticos geralmente estão contidos em vesículas, constituídas de uma membrana muito semelhante à membrana plasmática, e que contêm, entre outros elementos, transportadores (que transportam os mediadores do citoplasma para o interior das vesículas), trocadores protônicos (fornecem energia para o processo de transporte) e proteínas que garantem o ancoramento das vesículas ao citoesqueleto, como as **sinapsinas**. Essa ligação parece envolver principalmente moléculas de actina, que são encontradas em larga escala entre as vesículas. Por outro lado, os microtúbulos não fazem parte desse sistema de ligação ao citoesqueleto, mas são fundamentais para o transporte de precursores das moléculas que constituem as vesículas até o terminal pré-sináptico. As vesículas sinápticas podem conter desde algumas centenas até muitos milhares de moléculas, dependendo do mediador em questão, e, eventualmente, mais de um mediador químico. Em cada agrupamento de vesículas de sinapses centrais, o seu número varia de algumas dezenas a vários milhares. Essas vesículas têm também configurações variadas, podendo ser achatadas, arredondadas ou mais parecidas com grânulos de secreção, também na dependência do tipo de mediador que contêm. É interessante o fato de que as vesículas das sinapses do tipo II tendem a ser ovais ou achatadas, enquanto as vesículas de sinapses do tipo I são arredondadas. As vesículas que estocam mediadores pequenos têm tipicamente 30-50 nm de diâmetro, enquanto as que armazenam grânulos de secreção podem ser muito maiores (acima de 100 nm).

Os sítios de reconhecimento de vesículas são agregados protéicos situados nas imediações de canais de cálcio dependentes de voltagem, já que só nessas áreas é possível haver um aumento na concentração de cálcio compatível com a quantidade necessária para o desencadeamento do mecanismo de liberação do mediador. Algumas proteínas da parede vesicular garantem a ligação das vesículas a esses sítios, como a **sinaptobrevina** e a **sinaptotagmina**. Esta última é especialmente importante nesse processo, já que ela é sensível ao cálcio intracelular (ver adiante).

Os canais de cálcio dependentes de voltagem, por sua vez, podem ser de diversos subtipos com diferentes propriedades, como acontece em outras células, e, portanto, podem fazer uma sinapse variar muito em termos do potencial elétrico que é necessário para desencadear o processo de liberação de mediador. Este fato é especialmente importante quando se considera a existência das sinapses dendro-dendríticas, por exemplo, onde os potenciais envolvidos na geração da comunicação química são exclusivamente potenciais do tipo eletrotônico, muitas dezenas de milivolts menores do que os potenciais de ação que trafegam em axônios, atingindo no máximo cerca de 10 mV. Canais de cálcio mais sensíveis à voltagem são claramente necessários nesses casos, onde os potenciais produtores da liberação de mediador são pequenos. De qualquer maneira, o influxo de cálcio por esses canais dependentes de voltagem desencadeia a liberação de neuromediador com uma latência apenas de dezenas de microssegundos, garantindo a velocidade necessária para a transmissão de sinais em muitas sinapses.

Os transportadores/inativadores da transmissão sináptica representam outro ponto fundamental das operações das sinapses químicas, em que o neuromediador deve ser

removido e inativado rapidamente, garantindo a precisão da transmissão da informação e a preparação para a recepção de novos sinais. Dependendo do neuromediador em questão, sistemas enzimáticos ou de transporte estão envolvidos na inativação do mediador. Por exemplo, a **acetilcolinesterase** e algumas **peptidases** estão claramente envolvidas no término da ação da acetilcolina e de neuropeptídeos, respectivamente, e o seu tempo de ação é da ordem de milissegundos. Essas enzimas estão ancoradas nas membranas pré-sináptica e/ou pós-sináptica, e degradam o mediador assim que este se torna disponível no meio extracelular, havendo, portanto, um tempo muito curto para sua ligação aos receptores específicos, tanto do lado pós-sináptico como do lado pré-sináptico. Outros mediadores, como o glutamato, GABA, dopamina e serotonina, são inativados exclusivamente por recaptação pelo próprio elemento pré-sináptico ou por captação por células gliais, que também expressam esses transportadores. Essas moléculas, análogas aos transportadores das membranas das vesículas, são proteínas que incluem 12 segmentos transmembrânicos, como toda a família dos transportadores de membrana em geral. Uma vez no interior dos neurônios, os mediadores podem sofrer degradação enzimática adicional, como a que envolve a **mono-amino-oxidase** (MAO), uma enzima mitocondrial que degrada qualquer das monoaminas (como a dopamina, a serotonina e a norepinephrina). Outro exemplo desses processos de metabolização intracelular é o que envolve a enzima **catecol-O-metil-transferase** (COMT), presente no citoplasma e que degrada as aminas biogênicas livres. Os transportadores de membrana e as enzimas degradadoras de mediadores são freqüentemente alvos de intervenção farmacológica, já que o seu bloqueio, por exemplo, pode aumentar a atividade de um determinado sistema, contribuindo para a melhoria de algumas funções neurais alteradas por doenças de vários tipos. Há um mecanismo adicional de segurança com a finalidade de garantir a fidelidade da transmissão sináptica química, representado pelas propriedades de dessensibilização dos receptores sinápticos, cuja fisiologia é discutida posteriormente. Esse processo ocorre rapidamente, com uma latência que varia de dezenas de milissegundos a minutos, quando o neuromediador persiste na fenda sináptica por períodos mais longos do que o programado para aquela sinapse, e depende de alterações da estrutura molecular do receptor ou de sua internalização, sendo que os dois mecanismos tornam os receptores menos efetivos. As proteínas que constituem canais iônicos também sofrem processos de inativação na presença do seu estímulo específico, seja químico, mecânico ou elétrico.

A liberação dos neuromediadores

Como mencionado anteriormente, as sinapses químicas são altamente especializadas para realizar uma rápida liberação de neuromediadores e garantir elevada precisão espacial na membrana pós-sináptica. A liberação é sempre restrita às chamadas **zonas ativas**, associadas aos sítios de ancoramento de vesículas do lado pré-sináptico e a altas densidades de receptores na membrana pós-sináptica.

A liberação dos neuromediadores é quantizada na maioria das sinapses, já que os mediadores são armazenados em vesículas e liberados em múltiplos inteiros do conteúdo de

uma vesícula. Os mediadores liberados por esse processo difundem-se rapidamente na fenda sináptica, fenômeno que ocorre em alguns microssegundos. O envoltório das vesículas sinápticas pode em seguida ser reciclado por um processo que envolve sua cobertura por uma proteína específica (clatrina) e posterior endocitose. Assim, as vesículas sinápticas sofrem um verdadeiro ciclo, incluindo seu preenchimento, ligação nos sítios de ancoramento, exocitose, endocitose e novo preenchimento pelos transportadores da membrana sináptica. À medida que as vesículas são esvaziadas por exocitose, novas vesículas ocupam os sítios de reconhecimento/ancoramento, garantindo que o próximo sinal encontre vesículas prontas para produzir a liberação do mediador. Este ciclo, associado ao grande número de vesículas presentes nos terminais pré-sinápticos, garante a eficácia sináptica mesmo em frequências altas. De fato, é muito comum que neurônios disparem potenciais de ação em frequências de 100-250 Hz por tempos prolongados em algumas atividades neurais, o que dá uma idéia da eficácia dos processos de reciclagem de vesículas.

O processo de exocitose das vesículas contendo o mediador sináptico, fundamental no acoplamento excitação-secreção do mediador, depende estritamente da operação dos canais de cálcio voltagem-dependentes discutidos anteriormente. Esses canais, encontrados em altas concentrações nas imediações das áreas ativas da sinapse, os **sítios de ancoramento**, garantem uma alta concentração de Ca^{2+} do lado intracelular (que localmente pode chegar a 100 nM) uma vez abertos pela mudança de potencial no terminal pré-sináptico (que pode ser um potencial de ação ou um potencial despolarizante graduado). A concentração de cálcio no interior da célula pré-sináptica como um todo varia apenas cerca de 10% (de 100 nM para cerca de 110 nM), durante a ativação que resulta em abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes. O excesso de cálcio citossólico gerado pela abertura desses canais dura no máximo alguns segundos, sendo o cálcio rapidamente mobilizado para estruturas intracelulares, como o retículo endoplasmático, ou tamponado por proteínas ligantes de cálcio. Mecanismos ativos de dissipação do pulso de Ca^{2+} também são encontrados nas membranas celulares neuronais, como as cálcio-ATPases, mas esses mecanismos agem na regulação das concentrações de cálcio em tempos maiores, como mecanismos homeostáticos, e não estão diretamente envolvidos na transmissão sináptica.

O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]$ intracelular modifica, então, a atividade dos elementos constituintes da sinapse, por se ligar a proteínas sensíveis a cálcio, como a sinaptotagmina. Esta proteína, uma vez ativada pelo cálcio que entra no citoplasma pelos canais sensíveis à voltagem, desencadeia uma sequência de reações que envolve algumas dezenas de proteínas, e cujos detalhes ainda não são totalmente compreendidos. De modo geral, entretanto, sabe-se que um conjunto de proteínas, que inclui as **sintaxinas**, a SNAP-25 e o complexo VAMP/sinaptobrevina, garante a rápida fusão da membrana vesicular com a membrana pré-sináptica por um deslocamento semelhante ao de um grampo ao se fechar, levando à exocitose do seu conteúdo. Outras proteínas, como o complexo NSF/SNAP, podem estar envolvidas na reversão da fusão, processo pelo qual as vesículas vazias se soltam e podem ser recicladas no compartimento intracelular pré-sináptico, após recobri-

mento por clatrina. Algumas das proteínas presentes no terminal pré-sináptico são regulatórias desse processo, como a **rab3A**, que parece, entre outras funções, ser uma reguladora negativa do processo de exocitose. A atuação desse grande conjunto de proteínas é muito rápida e reverte-se rapidamente após alguns milissegundos de sua ativação pelo influxo de cálcio.

É interessante notar que no sistema nervoso existem outras formas menos conhecidas de liberação de mediador, em regiões não-sinápticas. Uma dessas formas envolve a liberação por carreadores, onde os mediadores participam de um processo de transporte facilitado, não dependente de cálcio. Outra é a chamada liberação *en passant*, onde mediadores podem ser liberados ao longo do trajeto de uma fibra nervosa sem o envolvimento de uma maquinaria complexa como a descrita antes para a estrutura da sinapse química convencional. Finalmente, regiões somatodendríticas também podem liberar mediadores sem usar uma maquinaria como a encontrada no terminal sináptico, e esses mediadores podem agir em auto-receptores (ver adiante) nas próprias células que liberaram o mediador, regulando a sua excitabilidade. Exemplos desses três tipos de liberação de mediador, envolvidos mais em processos modulatórios globais do que em uma sinalização precisa espacial e temporal, são, respectivamente, a liberação de glutamato em alguns neurônios da retina, a liberação de catecolaminas em regiões pré-terminais dos axônios dos neurônios catecolaminérgicos e a liberação de dopamina por neurônios da área ventral do tegmento ou de serotonina por neurônios do complexo da rafe.

Os neuromediadores

Os neuromediadores, cujo número de espécies atinge algo próximo de 100, considerando-se o sistema nervoso como um todo, podem enquadrar-se em pelo menos três categorias quimicamente definidas. A primeira categoria inclui **moléculas pequenas de aminoácidos**, entre os quais encontramos neuromediadores importantes, como o glutamato, o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a glicina. A segunda categoria envolve as chamadas **aminas biogênicas**, onde se destacam os neuromediadores acetilcolina, dopamina, noradrenalina, adrenalina, histamina e serotonina. Os **neuropeptídeos** compõem a terceira categoria, e a maior delas, onde se enquadram dezenas de neuromediadores, como a substância P, as encefalinas, as dinorfinas, as endorfinas, a colecistocinina, o peptídeo intestinal vasoativo, o neuropeptídeo Y e muitos outros. De modo geral, os neuromediadores aminoacídicos são os que potencialmente têm as ações sinápticas mais rápidas, e os neuropeptídeos, as mais lentas, mas deve-se destacar que os aminoácidos têm também ações de médio e longo prazo, e que alguns neuropeptídeos podem ter ações rápidas. Os diferentes neuromediadores podem ter ações excitatórias ou inibitórias sobre os neurônios pós-sinápticos, na dependência do tipo de receptor ativado pelo mediador (ver adiante). São muito importantes os fatos de que o mesmo mediador pode ser excitatório ou inibitório, em sinapses diferentes, já que o mesmo mediador pode se ligar a diferentes tipos de receptor nos neurônios pós-sinápticos, e que o mesmo neurônio recebe, em geral, tanto sinapses excitatórias como inibitórias.

Quadro 8.1 Localizando neuromediadores e receptores no sistema nervoso

Nas últimas décadas, tem sido possível obter um quadro muito preciso da distribuição dos diferentes neuromediadores e seus receptores no sistema nervoso, que é uma questão importante na organização funcional do sistema nervoso. A localização dessas substâncias se baseia em métodos clássicos de outras disciplinas tradicionais, como a histologia, a imunologia, a bioquímica e a biologia molecular, e tem permitido a detecção, com elevada resolução espacial, de diversas substâncias envolvidas na transmissão sináptica. Por exemplo, a imunocitoquímica e a imuno-histoquímica têm sido extremamente úteis para esses propósitos, empregando-se anticorpos que reconhecem os neuromediadores, suas enzimas de síntese e componentes de seus receptores e que são aplicados a cortes histológicos através de regiões definidas do encéfalo e medula espinal ou a culturas de neurônios. A seguir, utilizam-se protocolos convencionais de imunofluorescência ou imunoperoxidase, que permitem a revelação da reação original com elevada resolução espacial (Figura A). O procedimento clássico do Western blot também tem sido usado para a localização de proteínas envolvidas na comunicação celular, mas nesse caso usa-se um homogenato de áreas específicas do sistema nervoso, perdendo-se um pouco a resolução espacial propiciada pela imunocitoquímica, mas com vantagens para a quantificação da expressão protéica de cada substância

(Figura B). Os procedimentos com ligantes marcados com traçadores radioativos representam outro método útil nesse contexto, sendo os ligantes (por exemplo, nicotina marcada, que se liga aos receptores nicotínicos) aplicados a cortes de tecido neural ou neurônios em cultura e a radioatividade medida pode indicar a eficiência da ligação em cada região do sistema nervoso. Essas medidas propiciam uma avaliação da quantidade de receptores e até mesmo de sua afinidade pelo ligante empregado. Métodos da biologia molecular também têm se mostrado importantes para esses estudos, já que é possível localizar e quantificar um RNA mensageiro que codifica um neuromediador, uma enzima de síntese de um mediador ou um receptor (ou subunidade de um receptor) utilizando-se um RNA complementar marcado com um traçador radioativo ou outra molécula que permita sua posterior detecção em cortes, culturas de células ou homogenatos. Esses métodos, conhecidos por hibridação *in situ*, Northern blot e ensaios de proteção de RNA, de acordo com as variações da preparação, revelam a expressão gênica de moléculas envolvidas na transmissão sináptica em áreas e tipos celulares específicos do sistema nervoso (Figura C), contribuindo decisivamente para a construção de mapas neuroquímicos que permitem a definição dos circuitos que empregam os diferentes neuromediadores e a localização dos tipos específicos de receptores discutidos neste capítulo.

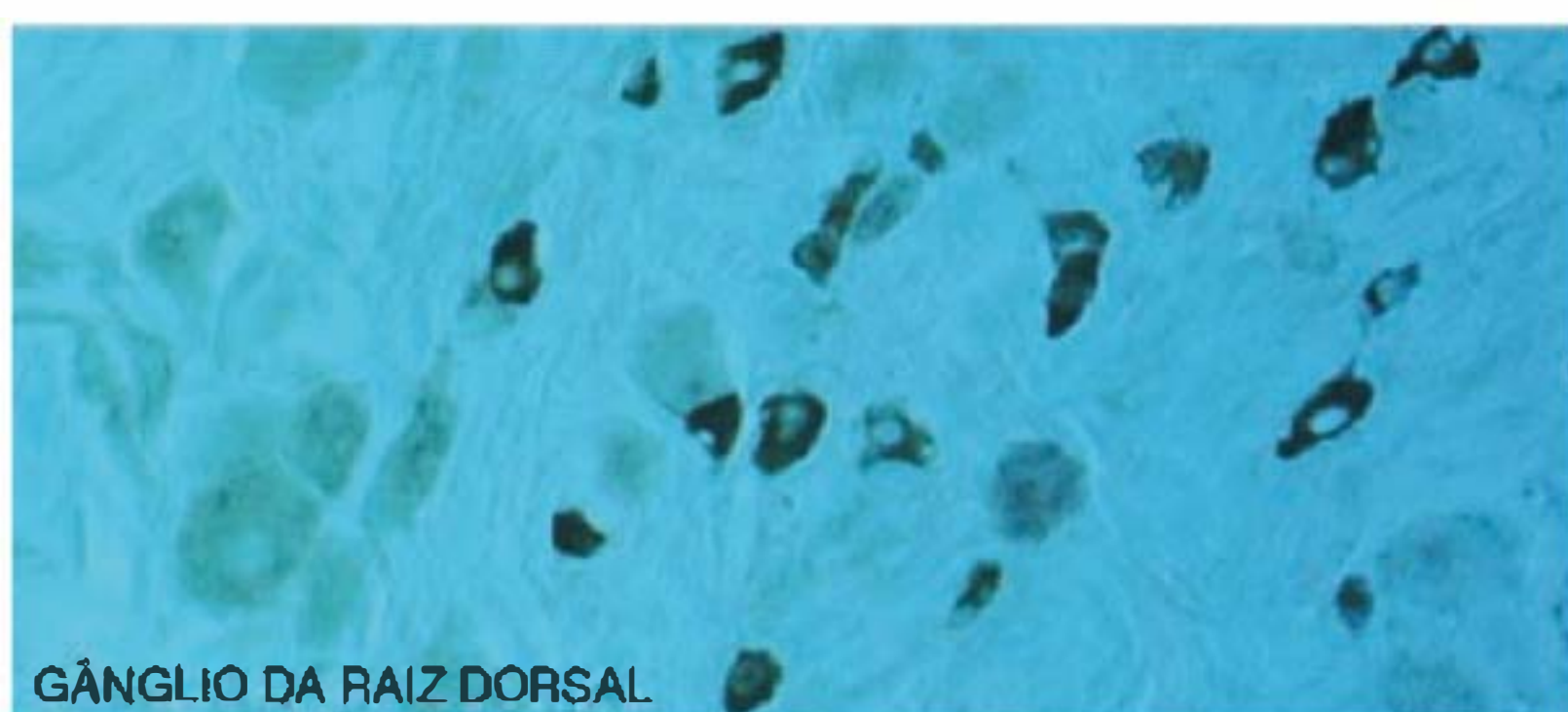


Fig. A Marcação por imunoperoxidase para a substância P, um neuromediador do tipo neuropeptídeo, no gânglio da raiz dorsal de rato. Os neurônios escuros possivelmente usam a substância P como neuromediador, enquanto os não-marcados possivelmente contêm outro neuromediador.

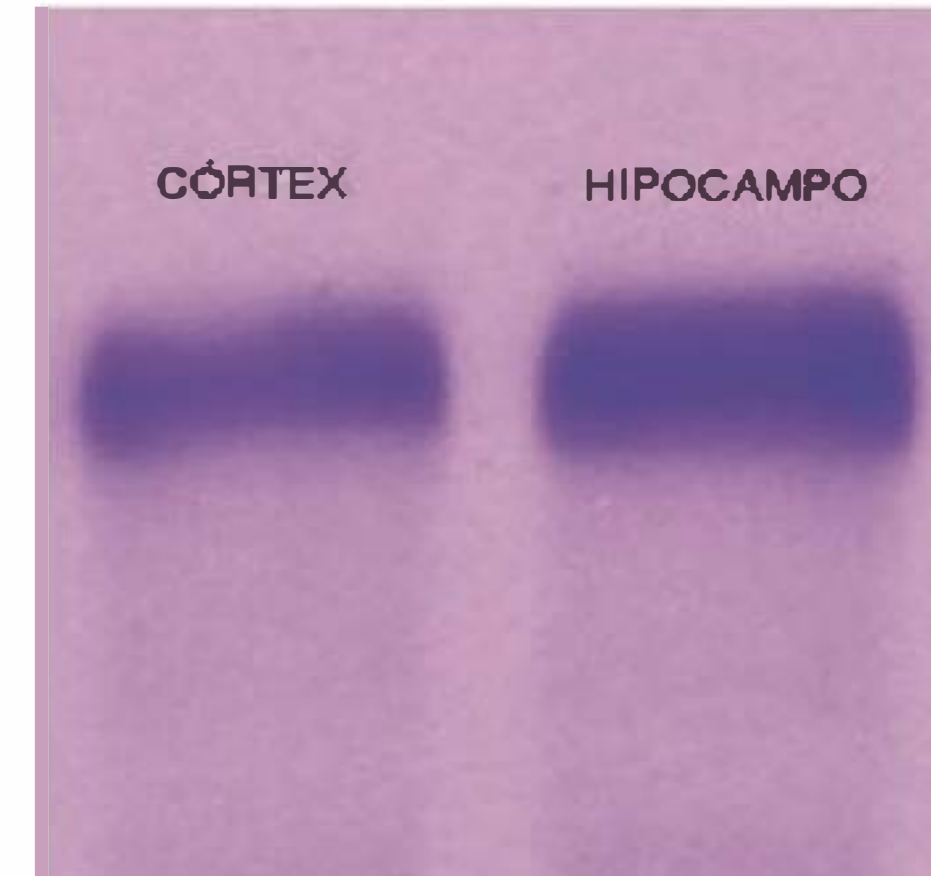


Fig. B Immunoblots para o receptor muscarínico da acetilcolina do subtipo M2, no córtex e no hipocampo do camundongo. A maior intensidade da banda à direita indica maior expressão de M2 no hipocampo em relação ao córtex.

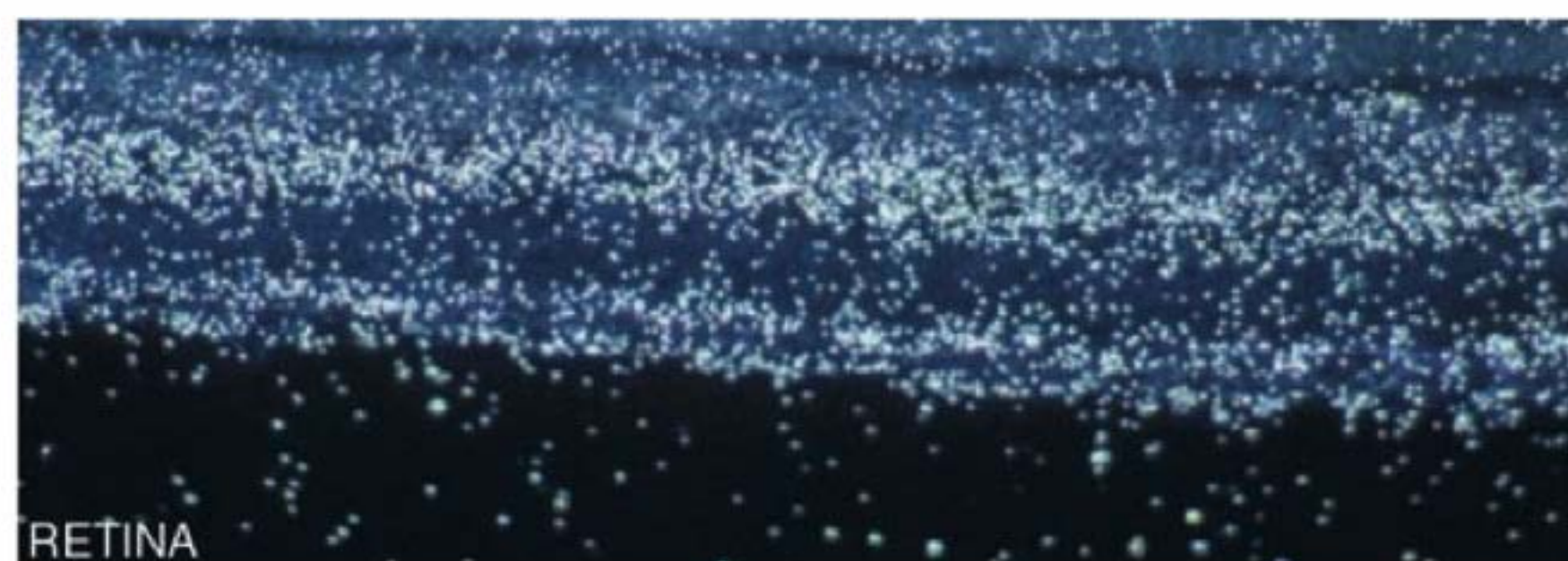


Fig. C Hibridação *in situ* radioativa para uma proteína (GluR2) que integra receptores de glutamato na retina de camundongo. A maior densidade de pontos marcados indica a ocorrência deste receptor preferencialmente em duas camadas retinianas.

Os neuromediadores podem ocorrer em regiões restritas do sistema nervoso, como a glicina, que é encontrada principalmente apenas na retina, tronco cerebral e medula espinal, ou serem produzidos por neurônios difundidos por todo o sistema nervoso, como o **glutamato** e o **GABA** (Quadro 8.1). Alguns outros mediadores, como **acetilcolina**, **dopamina** e **serotonina**, são produzidos por agrupamentos restritos e específicos de neurônios, mas que têm projeções difusas por todo o sistema nervoso, implicando uma ação ampla dessas substâncias. A maioria dos neuropeptídeos tem ações em diversos circuitos neurais, mas não tem a mesma amplitude do glutamato, por exemplo, em termos do número de neurônios que sofrem ações desse neuromediador.

Os mecanismos de síntese dos neuromediadores envolvem tanto mecanismos locais, restritos à região sináptica, como mecanismos de síntese convencionais, em que o neuromediador é sintetizado no corpo celular e exportado ao longo do axônio até a terminação sináptica. O primeiro caso é típico dos neuromediadores menores e de ação mais rápida, como acetilcolina, catecolaminas, serotonina, glutamato e GABA, e o segundo, típico dos mediadores maiores, como os **neuropeptídeos**. Para os mediadores chamados clássicos, as enzimas de síntese, o substrato e eventuais cofatores são exportados até a região sináptica. No citoplasma dessa região, ocorre a síntese do mediador e sua inclusão em vesículas em um processo muito rápido, garantindo reposição rápida do neuromediador utilizado na transmissão. Por exemplo, a **colina-acetil-transferase** está presente por toda a célula colinérgica, incluindo os terminais sinápticos, onde promove a síntese de acetilcolina a partir dos radicais acetil, provenientes do metabolismo intermediário e de colina, proveniente da dieta. A via de síntese das catecolaminas é mais complexa, envolvendo várias enzimas, como a tirosina-hidroxilase, que é a enzima limitante da síntese desses neuromediadores e é expressa em todos os neurônios catecolaminérgicos. A **tirosina-hidroxilase** transforma o aminoácido essencial tirosina em di-hidroxi-fenilalanina (conhecida pela abreviatura DOPA), que, por sua vez, é convertida a dopamina por outra enzima, denominada **DOPA-descarboxilase**. Nos neurônios dopaminérgicos, o processo termina nessa fase, e a dopamina é estocada nas vesículas apropriadas. Nos neurônios noradrenérgicos, uma enzima adicional é expressa e transforma a dopamina em noradrenalina (dopamina- β -hidroxilase). Finalmente, os neurônios adrenérgicos expressam uma enzima adicional que transforma noradrenalina em adrenalina (fenil-etanolamina-N-metil-transferase). A **serotonina** é produzida a partir do triptofano, outro aminoácido essencial, pela ação sequencial da triptofano hidroxilase e 5-hidroxi-triptofano-descarboxilase (análoga à DOPA-descarboxilase). Já os neuromediadores amino-ácídicos não são aminoácidos essenciais, mas são constituintes universais de células, como o glutamato. Este aminoácido é sintetizado a partir do α -ceto-glutarato do metabolismo intermediário, e transportado diretamente para as vesículas sinápticas. Depois de sua liberação, o glutamato é recaptado pelos próprios neurônios glutamatérgicos e pelas células da glia. Nestas células, o glutamato é convertido a **glutamina** pela **glutamina sintetase**, e a glutamina então se difunde de volta ao neurônio. Uma glutaminase, presente nas mitocôndrias dos terminais pré-sinápticos, garante a

transformação da glutamina em glutamato, que contribui para a renovação constante do estoque de glutamato das vesículas. O GABA, por sua vez, é sintetizado a partir do glutamato por uma enzima expressa apenas em neurônios GABAérgicos, que é denominada descarboxilase do ácido glutâmico. O GABA passa por um ciclo semelhante ao do glutamato, sendo que as células gliais contêm uma enzima que converte o GABA captado na fenda sináptica a glutamato (GABA-transaminase).

Os neuromediadores peptídicos, por outro lado, são em geral sintetizados no corpo celular e exportados ao terminal, o que significa que as demandas sinápticas neste caso só são atendidas numa faixa temporal de horas ou mesmo dias, em contraste com os mediadores discutidos antes, cuja disponibilidade pode aumentar em questão de segundos ou minutos. Entretanto, deve-se destacar que os neuromediadores peptídicos freqüentemente são transcritos como moléculas precursoras, maiores, análogas aos pró-hormônios, e que contêm várias cópias dos mediadores ou mesmo mediadores diferentes. Essas moléculas grandes, juntamente com enzimas processadoras dessas moléculas, podem ser enviadas dentro dos grânulos de secreção para os terminais sinápticos, onde podem ser modificadas. É importante o fato de que esses neuromediadores, que têm ações tipicamente mais lentas do que os aminoácidos e as monoaminas, podem freqüentemente coexistir com os mediadores desse tipo em sinapses centrais, representando um mecanismo efetivo de obter ações tanto de curto prazo como de longo prazo de um neurônio sobre outros neurônios. É importante destacar que nesses casos, como em todas as situações em que há coexistência de neuromediadores em um mesmo terminal, há uma segregação das diferentes vesículas e diferentes canais de cálcio (mais ou menos sensíveis à voltagem, e também com diferentes eficiências) em porções distintas da membrana pré-sináptica, o que garante a liberação de um ou de todos os mediadores, na dependência da atividade elétrica da célula pré-sináptica.

Outras substâncias foram caracterizadas como neuromediadores nas duas últimas décadas, e que fogem ao padrão descrito anteriormente. O **óxido nítrico**, por exemplo, é considerado por muitos como um neuromediador, mas não é armazenado em vesículas e liberado como os mediadores “tradicionais”. Ao contrário, por ser uma molécula altamente lipossolúvel, o óxido nítrico pode se difundir livremente através das membranas celulares, modulando neurônios vizinhos por interferir com sistemas enzimáticos desses neurônios, como a guanilato ciclase solúvel, que sintetiza o GMPc (monofosfato cíclico de guanosina). As funções do óxido nítrico e de outras substâncias dessa categoria (como o monóxido de carbono e o ácido araquidônico) envolvem principalmente uma sinalização a médio e longo prazos, envolvidas no desenvolvimento neural e nos processos de neuroproteção e neurodegeneração.

Os receptores de neuromediadores

Os neuromediadores podem, em geral, agir em dois tipos de receptores sinápticos, que são os receptores do tipo **ionotrópico** e os do tipo **metabotrópico** (Figura 8.3). Há outros tipos de receptores no sistema nervoso, que são alvos de hormônios e neurotrofinas, e que não serão discutidos neste

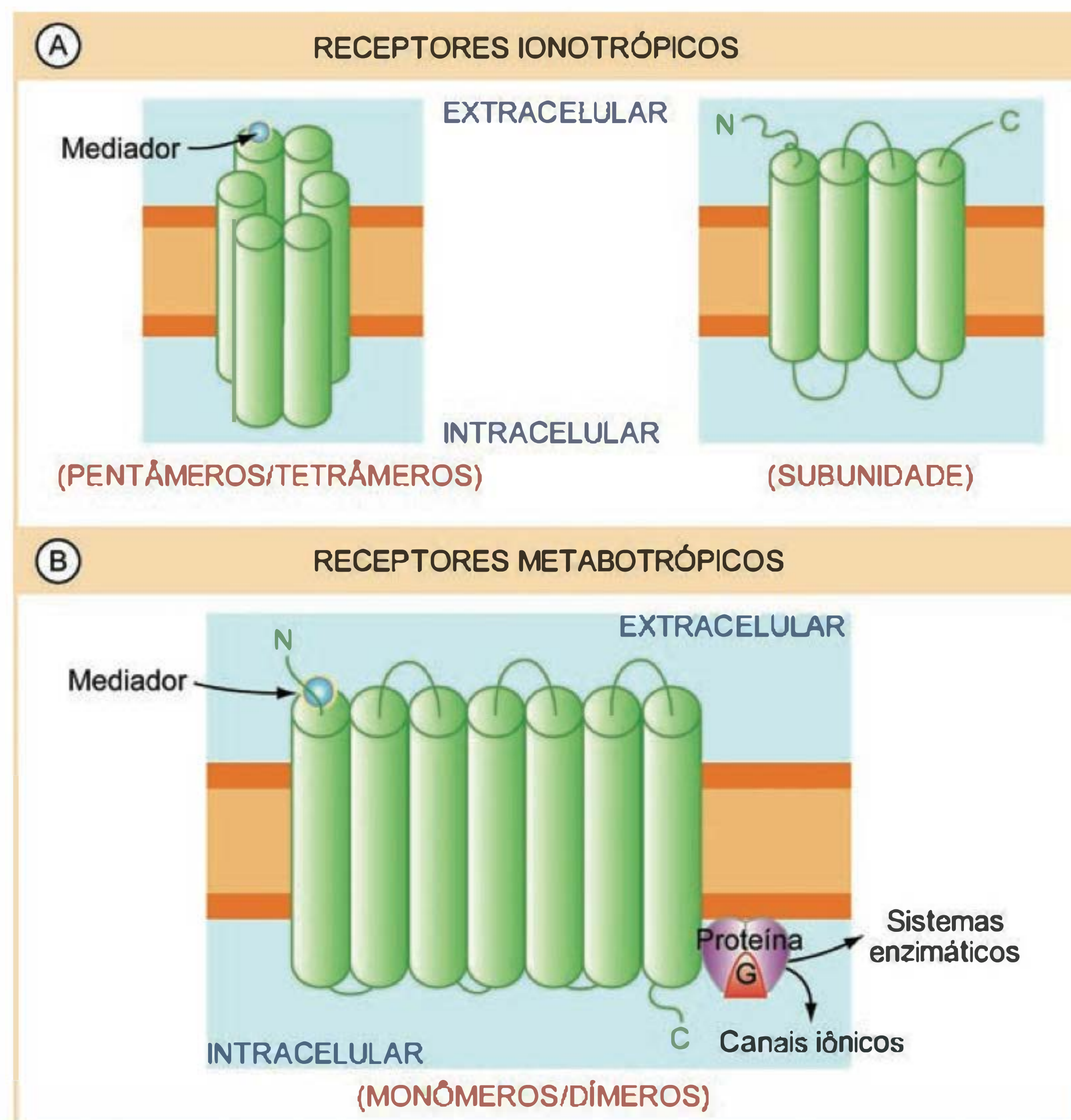


Fig. 8.3 Estrutura geral dos receptores ionotrópicos e metabotrópicos. Os receptores ionotrópicos (A) podem, mais frequentemente, organizar-se em pentâmeros (por exemplo, os receptores nicotínicos da acetilcolina) ou tetrâmeros (por exemplo, os receptores de glutamato do tipo AMPA), e cada subunidade é uma proteína com quatro domínios transmembrânicos, em geral (no caso de receptores ionotrópicos de glutamato, são três domínios transmembrânicos e um intramembrânico). Os receptores metabotrópicos (B), por outro lado, são proteínas únicas ou dímeros, e têm sempre sete domínios transmembrânicos. Os mediadores podem se ligar aos dois tipos de receptores (região escura no receptor), abrindo os canais no primeiro caso e ativando uma proteína G no segundo caso. Esta, por sua vez, pode modular canais iônicos diretamente ou por meio de sistemas enzimáticos.

capítulo. Alguns neuromediadores agem apenas em um daqueles tipos de receptores, como os neuropeptídeos, que em geral agem apenas em receptores metabotrópicos, mas inúmeros neuromediadores podem agir nos dois tipos de receptores, em neurônios diferentes ou até nas mesmas sinapses, como é o caso do glutamato, GABA, acetilcolina e serotonina. Outros mediadores parecem agir exclusivamente em receptores ionotrópicos, como a **glicina** e o **ATP** e seu derivado **adenosina**. Os receptores ionotrópicos e metabotrópicos podem ser encontrados tanto nos elementos pós-sinápticos como nos elementos pré-sinápticos, sugerindo mais uma evidência da grande complexidade das sinapses químicas. De modo geral, os receptores pré-sinápticos têm um papel importante na regulação da transmissão sináptica, por sinalizar à célula pré-sináptica o estado funcional da sinapse em questão. De fato, alguns deles regulam a liberação posterior do mediador e controlam a sua síntese, constituindo verdadeiros sistemas de retroalimentação. Os receptores pré-sinápticos são conhecidos, neste caso, como **auto-receptores**. Alguns receptores pré-sinápticos, no entanto, estão presentes no terminal pré-sináptico por serem alvos de axônios que aí impingem, formando sistemas de facilitação ou inibição pré-sinápticas (ver adiante, em circuitos neurais). É importante, também,

destacar o fato de que vários dos receptores discutidos a seguir são encontrados nas células gliais, o que sugere que essa forma de comunicação tem também impacto importante na atividade glial. Apesar de esse não ser o tema principal deste capítulo, e de a função desses receptores na glia não ter sido ainda totalmente esclarecida, esse fato é muito importante nas operações neurais, já que as células gliais isolam totalmente as sinapses químicas de neurônios vizinhos.

Os receptores de neuromediadores, apesar de serem proteínas de membrana, estão sempre ancorados no citoesqueleto, da mesma forma que as vesículas sinápticas. Algumas das proteínas constituintes do citoesqueleto que participam desse ancoramento são a actina e a tubulina.

OS RECEPTORES IONOTRÓPICOS E AS AÇÕES SINÁPTICAS RÁPIDAS

Os receptores desta classe são formados por um conjunto de proteínas (em geral quatro ou cinco subunidades) que se dispõem de modo a formar um canal verdadeiro, que permite a passagem de cátions ou ânions a favor de seus gradientes eletroquímicos e podem, portanto, produzir uma mudança rápida no potencial de membrana da célula pós-sináptica. Os canais de receptores ionotrópicos têm sua abertura

modulada por ligantes específicos. Esses receptores organizam-se em tetrâmeros (como os receptores ionotrópicos de glutamato) ou pentâmeros (como os receptores ionotrópicos da acetilcolina e do GABA). Cada uma das moléculas protéicas constituintes de um receptor ionotrópico possui três ou quatro domínios transmembrânicos, sendo que as extremidades N-terminais são localizadas no meio extracelular e as porções C-terminais podem ser intracelulares (como nos receptores nicotínicos) ou extracelulares (como nos receptores ionotrópicos de glutamato). A presença frequente de quatro domínios transmembrânicos nesses receptores revela semelhança com as conexinas, que compõem as sinapses elétricas, e sugere uma antiguidade filogenética para a comunicação neuronal por meio dos receptores ionotrópicos, já que a comunicação por sinapse elétrica parece mais antiga daquele ponto de vista. No entanto, a complexidade dos receptores ionotrópicos é substancialmente maior, já que cada receptor é formado por algumas subunidades e há diversas subunidades que podem integrar os canais em cada caso. Por exemplo, tanto os receptores nicotínicos da acetilcolina como os receptores de glutamato e GABA do tipo ionotrópico podem ser formados por combinações variadas de subunidades, levando à constatação de que há alguns milhares de combinações possíveis em cada caso, muitas das quais já foram encontradas em neurônios no sistema nervoso central. Isso deriva do fato de que os pentâmeros que formam os receptores ionotrópicos neuronais da acetilcolina, por exemplo, podem ser constituídos por combinações de nove diferentes subunidades do tipo α e ao menos três subunidades do tipo β . No caso do glutamato, a situação é ainda mais complexa, visto que há três famílias de receptores ionotrópicos de glutamato, definidas pela sua afinidade a agonistas: receptores do tipo **N-metil-D-aspartato (NMDA)**, **amino-metil-propionato (AMPA)** e **cainato (KA)**, sendo que, em cada família, há diversas subunidades que podem compor os tetrâmeros que formam esses receptores (cinco para os receptores NMDA, quatro para os receptores AMPA e cinco para os receptores do tipo KA). Os receptores ionotrópicos pentaméricos de GABA, por sua vez, podem ser constituídos por combinações variadas de seis subunidades α , quatro β , quatro γ , três ρ , uma δ e uma ϵ . Esta variabilidade é ainda maior, porque muitas dessas subunidades em cada caso podem aparecer em diferentes isoformas, resultantes de processamentos distintos na transcrição dos mesmos genes. Assim, por exemplo, cada uma das subunidades dos receptores de glutamato do tipo AMPA aparece ao menos em duas isoformas distintas, denominadas *flip* e *flop*, diferenciadas por apenas alguns aminoácidos, mas que têm propriedades diferentes quando ligam o glutamato. O significado dessa enorme variabilidade é que existem receptores com diferentes propriedades, por exemplo, maior ou menor sensibilidade ao mediador, maior ou menor eficiência na geração de potenciais sinápticos, e maior ou menor influxo de cálcio, implicando que os diferentes tipos de receptor podem ser encontrados em neurônios específicos que demandam um tipo particular de receptor para um mesmo mediador, ou mesmo em regiões diferentes de um mesmo neurônio.

Os receptores ionotrópicos excitatórios envolvem canais catiônicos inespecíficos, pelos quais pode haver influxo de sódio e cálcio, e efluxo de potássio. Já os receptores que produzem inibição envolvem, de modo geral, canais de

cloreto. No primeiro caso, pelo fato de o influxo de Na^+ e Ca^{2+} ser sempre superior ao efluxo de potássio, em função dos potenciais eletroquímicos de cada íon, o potencial de membrana da célula sofre uma rápida despolarização, da ordem de alguns mV. Essa variação, cuja duração depende, entre outros fatores, da quantidade de mediador liberada, do número de receptores ativados, de sua dinâmica temporal e das constantes de tempo e espaço da membrana da célula pós-sináptica, é conhecida como **potencial excitatório pós-sináptico (PEPS)**, e é um potencial eletrotônico graduado. Assim, os PEPS podem se somar em circuitos neuronais, o que não acontece com os potenciais de ação que, de modo geral, são eventos tudo-ou-nada. Os PEPS, em função de sua amplitude e curso temporal, podem somar-se e atingir o limiar dos canais de sódio dependentes de voltagem, e aí desencadear os potenciais de ação encarregados da comunicação a longas distâncias. Esses canais de sódio são pouco abundantes nos dendritos e corpos celulares, mas uma alta densidade deles é encontrada no segmento inicial (**cone de implantação**) dos axônios. Assim, em sinapses do tipo axo-dendrítico, a ativação da célula pós-sináptica por um neuromediador envolve uma etapa “analógica” (porque pode ser graduada) (os PEPS), antes de uma etapa “digital” (porque envolve sinais discretos, os potenciais de ação), representando então a sinapse um verdadeiro conversor analógico-digital. Em certos casos, um único PEPS pode, inclusive, gerar uma certa frequência de potenciais de ação, caso sua amplitude e duração sejam suficientes para ultrapassar os períodos refratários absoluto e relativo do neurônio pós-sináptico. Isto acontece, por exemplo, nas sinapses entre as fibras trepadeiras e as células de Purkinje do cerebelo, o que representa um mecanismo de codificação importante no sistema de controle motor. Por outro lado, em várias sinapses (denominadas “silentes”), os PEPS produzidos por um determinado neurônio pré-sináptico podem nunca chegar a produzir um potencial de ação, como acontece em neurônios que não têm axônios, ou mesmo em alguns neurônios que têm axônios. Nesses casos, a atividade sináptica simplesmente regula a excitabilidade do neurônio seguinte a outras entradas sinápticas, o que é claramente importante em função do fato de neurônios centrais poderem receber informação de milhares de outros neurônios nas redes neuronais.

Os receptores ionotrópicos inibitórios, por permitirem de modo geral o influxo de cloreto, produzem uma rápida mudança de potencial de membrana no sentido hiperpolarizante, da ordem de algumas dezenas de milivolts, e que é conhecida como **potencial inibitório pós-sináptico (PIPS)**. Em algumas sinapses inibitórias, há também a abertura de um tipo particular de canal de potássio, que permite pequeno efluxo de potássio e conseqüentemente um PIPS. Os potenciais hiperpolarizantes têm uma importância muito grande na organização funcional do sistema nervoso, por bloquear informações menos relevantes, aumentando o contraste dos sinais mais fortes, por poderem controlar o nível de excitabilidade geral do sistema nervoso e representarem a única forma de processos neurais poderem ser bloqueados por sinais centrais. Alguns exemplos dessa função são a inibição central da musculatura antagonista quando da ativação de um determinado grupo muscular, a modulação do movimento voluntário, o controle comportamental e o controle endógeno da dor.

Sem dúvida, a somação algébrica dos PEPS e PIPS que são produzidos em um neurônio por atividade sináptica é ponto fundamental nas operações neurais em todas as regiões do sistema nervoso.

Apesar da velocidade implícita da ação dos receptores ionotrópicos, graças ao seu arranjo que forma um canal iônico, é importante mencionar que os receptores ionotrópicos podem também produzir ações mais lentas, indiretas, mediadas principalmente pelo influxo de cálcio por alguns receptores, como os de glutamato e nicotínicos. Um receptor que produz respostas especialmente relevantes nesse sentido é o receptor de glutamato do tipo NMDA. Este receptor, uma vez aberto, produz influxo de quantidades muito grandes de cálcio, que pode ativar cascatas bioquímicas diversas por interagir com proteínas ligantes de cálcio do tipo “disparador”, como a calmodulina, e assim levar até mesmo a mudanças da expressão gênica de um grande conjunto de proteínas que podem alterar a fisiologia da sinapse. Outro exemplo é a produção de óxido nítrico pelo influxo de cálcio por receptores ionotrópicos de glutamato em uma célula pós-sináptica, que pode ter repercussões tanto de curto como médio e longo prazos sobre a atividade celular.

OS RECEPTORES METABOTRÓPICOS E AS AÇÕES SINÁPTICAS DE MÉDIO E LONGO PRAZO

Os receptores metabotrópicos, ao contrário dos ionotrópicos, são em geral constituídos de uma única molécula protéica. Essas proteínas apresentam sempre sete domínios transmembrânicos e ligam-se a proteínas G específicas, que acoplam funcionalmente esses receptores a sistemas enzimáticos intracelulares, que são os efetores das respostas produzidas pelos receptores metabotrópicos após a ligação do neuromediador. Em função dessa sua organização funcional, os receptores metabotrópicos tendem a produzir respostas celulares mais lentas do que os ionotrópicos, na faixa de dezenas de milissegundos a vários minutos. Exemplos de receptores metabotrópicos são os **receptores adrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos da acetilcolina** e os **receptores de neuropeptídeos** de modo geral. Sistemas específicos de comunicação por receptores metabotrópicos envolvem proteínas G particulares e sistemas enzimáticos específicos, como as proteínas G_s e G_q , e as enzimas adenilato ciclase, fosfolipase C ou fosfolipase A_2 . Dessa forma, a ativação de receptores desse tipo pode produzir uma gama ampla de reações metabólicas, pelos segundos mensageiros AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), inositol trisfosfato (IP_3), triacilglicerol e ácido araquidônico. Esses segundos mensageiros levam à ativação de outras enzimas, como proteína quinase C, lipooxigenases e ciclooxigenases, produzindo fosforilação de proteínas-alvo, que incluem proteínas que formam canais iônicos, e a produção de outros mensageiros intracelulares e intercelulares, como as prostaglandinas. Em alguns casos, a proteína G pode agir diretamente em canais iônicos, como acontece com alguns tipos de receptores metabotrópicos da acetilcolina (receptores dos subtipos M2 e M4), que controlam diretamente canais de potássio, podendo hiperpolarizar neurônios pós-sinápticos. Esse conjunto de reações pode culminar com a abertura e/ou fechamento de canais iônicos, produzindo assim PEPS e PIPS com latência e duração maiores do que os produzidos pelos receptores ionotrópi-

cos. Estas ações podem ser importantes para a modulação neuronal por prazos maiores e para as mudanças plásticas das sinapses, já que as alterações bioquímicas intracelulares descritas resumidamente antes podem facilmente modular a expressão gênica de uma ampla variedade de proteínas, incluindo canais iônicos e os próprios receptores ionotrópicos e metabotrópicos.

Da mesma forma que os receptores ionotrópicos, os receptores metabotrópicos apresentam diversidade molecular, existindo vários tipos de receptores para o mesmo neuromediador. Os receptores muscarínicos da acetilcolina, por exemplo, apresentam-se em cinco configurações protéicas diferentes, conhecidas como receptores dos subtipos M1 até M5, e os receptores de glutamato do tipo metabotrópico incluem oito subtipos, conhecidos como mGluR1 até mGluR8, podendo alguns deles aparecer em isoformas distintas, como descrito anteriormente para os receptores ionotrópicos. Essa diversidade é bem conhecida também para os receptores de dopamina, serotonina, noradrenalina e de neuropeptídeos. Como discutido anteriormente, cada um dos subtipos de receptores metabotrópicos tem propriedades particulares e uma distribuição particular no sistema nervoso, provavelmente de acordo com a demanda dos neurônios que os expressam. Entre as propriedades emergentes dos subtipos de receptores metabotrópicos está a sua capacidade de produzir ativação ou inibição, o que faz com que um neuromediador possa ter uma gama de ações ainda mais amplas. Por exemplo, o glutamato, agindo nos receptores ionotrópicos mencionados antes, só pode gerar ativação, por serem eles todos canais catiônicos; todavia, os receptores metabotrópicos de glutamato podem produzir ativação ou inibição, dependendo do subtipo presente em um determinado neurônio ou em determinada sinapse. O glutamato, portanto, apesar de ser claramente o principal neuromediador excitatório presente no sistema nervoso central, não é exclusivamente excitatório, podendo produzir inibição em neurônios que expressam determinados subtipos de receptores metabotrópicos, como os que são denominados mGluRs 2, 3, 4, 6, 7 e 8 (os outros subtipos desses receptores, mGluR1 e mGluR5, são excitatórios). A situação para a acetilcolina é muito parecida, com os seus receptores ionotrópicos sendo todos excitatórios e os metabotrópicos podendo gerar tanto excitação como inibição. Já os receptores ionotrópicos e metabotrópicos de GABA são inibitórios, mas o GABA pode, durante o desenvolvimento, em circunstâncias particulares, ter uma ação excitatória. Esses fatos justificam o cuidado de não se definir um neuromediador como excitatório ou inibitório, mas sim atribuir sempre ao receptor a função em questão.

INTEGRAÇÃO SINÁPTICA — CIRCUITOS NEURAIS

Circuitos neurais podem envolver os diversos tipos morfológicos e funcionais de sinapses discutidas anteriormente, e gerar propriedades importantes na organização funcional do sistema nervoso. Alguns desses circuitos são os que permitem somação espacial e temporal, inibição lateral, facilitação e inibição pré-sinápticas, retro- ou anteroalimentação e reverberação de sinais. Os processos de somação são importantes em neurofisiologia, uma vez que um único potencial de ação freqüentemente produz um poten-

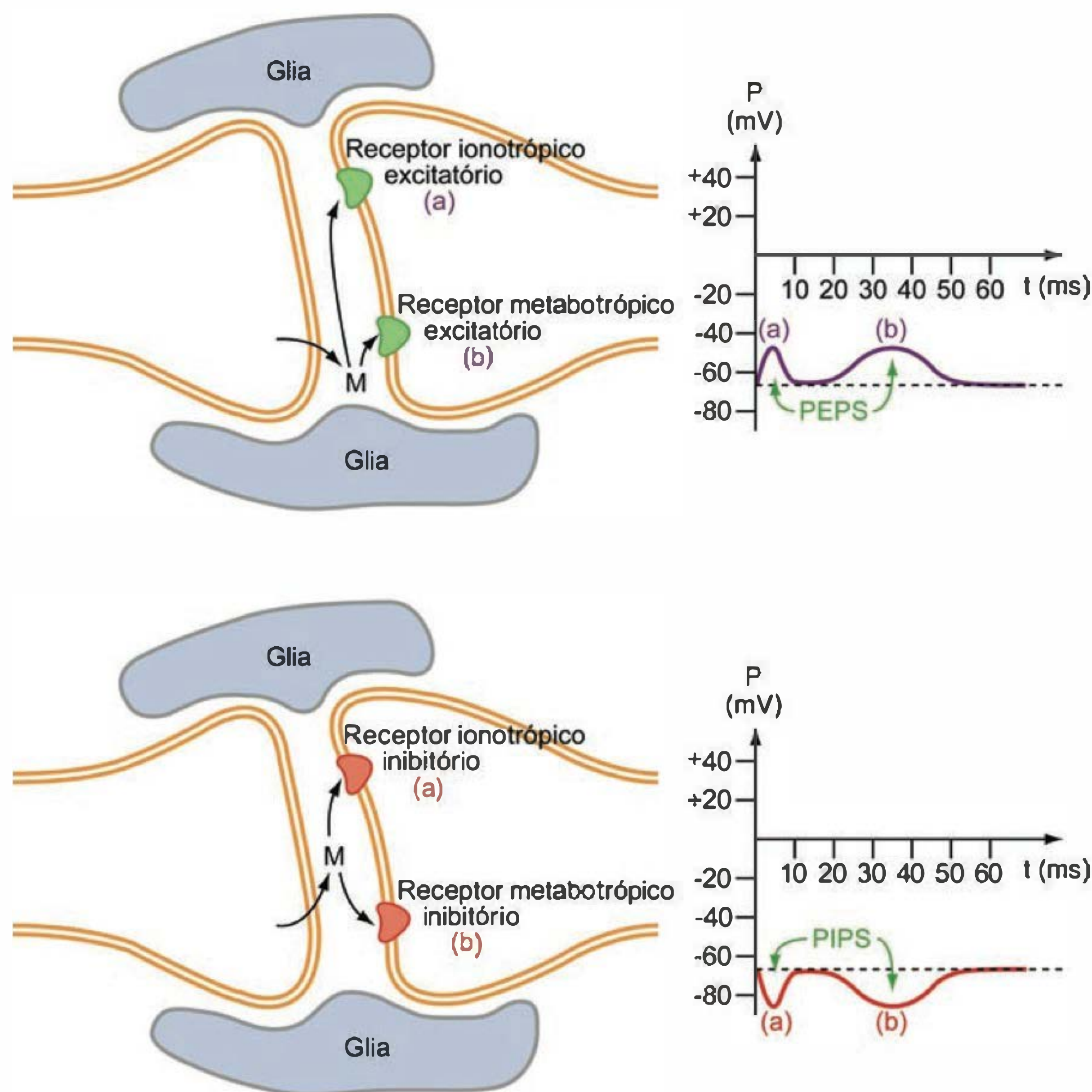


Fig. 8.4 Respostas elétricas rápidas e lentas por ativação de receptores sinápticos. Os PEPS e PIPS rápidos (a) podem ter latências de alguns poucos milissegundos e duração da mesma ordem de grandeza, enquanto os potenciais sinápticos lentos (b) podem ter latências de dezenas de milissegundos e duração de centenas de milissegundos ou mais. Os receptores ionotrópicos são os responsáveis pelos potenciais rápidos, enquanto os metabotrópicos são responsáveis pelos potenciais lentos.

cial sináptico (PEPS ou PIPS) que não permite um efeito muito potente na célula pós-sináptica. Assim, circuitos convergentes (em que vários neurônios estabelecem sinapses com o mesmo neurônio pós-sináptico, como o descrito na Figura 8.5A) podem garantir que os diversos PEPS ou PIPS se somem espacialmente e possam ter um impacto maior na função da célula-alvo, além de poderem permitir uma somação algébrica, que resulta em maior controle de processos neurais. Um exemplo importante dessa somação é a que ocorre nos circuitos espinais por estimulação de receptores periféricos, determinando a resposta motora em resposta à somação de entradas sensoriais. A **somação temporal** tem o mesmo impacto, e o pré-requisito de que o intervalo entre os potenciais seja curto o suficiente para que a somação seja efetiva, evitando que os potenciais sinápticos diminuam de modo importante entre um potencial e outro. Um processo de somação temporal muito estudado é o que ocorre nas sinapses que envolvem motoneurônios, onde as frequências de estimulação são fundamentais para regular a força de contração da musculatura esquelética. As constantes de tempo e espaço da membrana da célula pós-sináptica são claramente importantes na determinação da faixa de frequência em que ocorre somação temporal. Outros casos muito estudados de circuitos convergentes

são os de neurônios do córtex parietal associativo, que recebem múltiplas entradas, usadas para a integração de informações sensoriais, e das células de Purkinje do cerebelo, que recebem informações de diversas origens e realizam comparações utilizadas para o controle dos movimentos.

A **inibição lateral** (Figura 8.5B) é um dos mecanismos importantes, por exemplo, na organização das vias sensoriais. Neste circuito, vias podem produzir **inibição paralela**, que é um processo pelo qual neurônios bloqueiam neurônios vizinhos envolvidos na transmissão de sinais da mesma modalidade, gerando um aumento de contraste e seleção na percepção sensorial. Isso se dá pela atenuação dos sinais mais fracos, favorecendo a percepção dos estímulos mais relevantes, como sons bem definidos em uma situação em que haja um ruído de fundo irrelevante. A inibição lateral envolve em geral colaterais dos axônios sensoriais e um conjunto de interneurônios inibitórios. Outros exemplos importantes de inibição lateral ocorrem na retina, entre sinais oriundos de áreas adjacentes do campo visual, e no sistema somestésico, entre os canais paralelos da mesma submodalidade ou mesmo entre os canais de tato/pressão e de dor, como no mecanismo periférico de comporta, que é a base de um dos mecanismos de atenuação de dor por estimulação de outros sistemas.

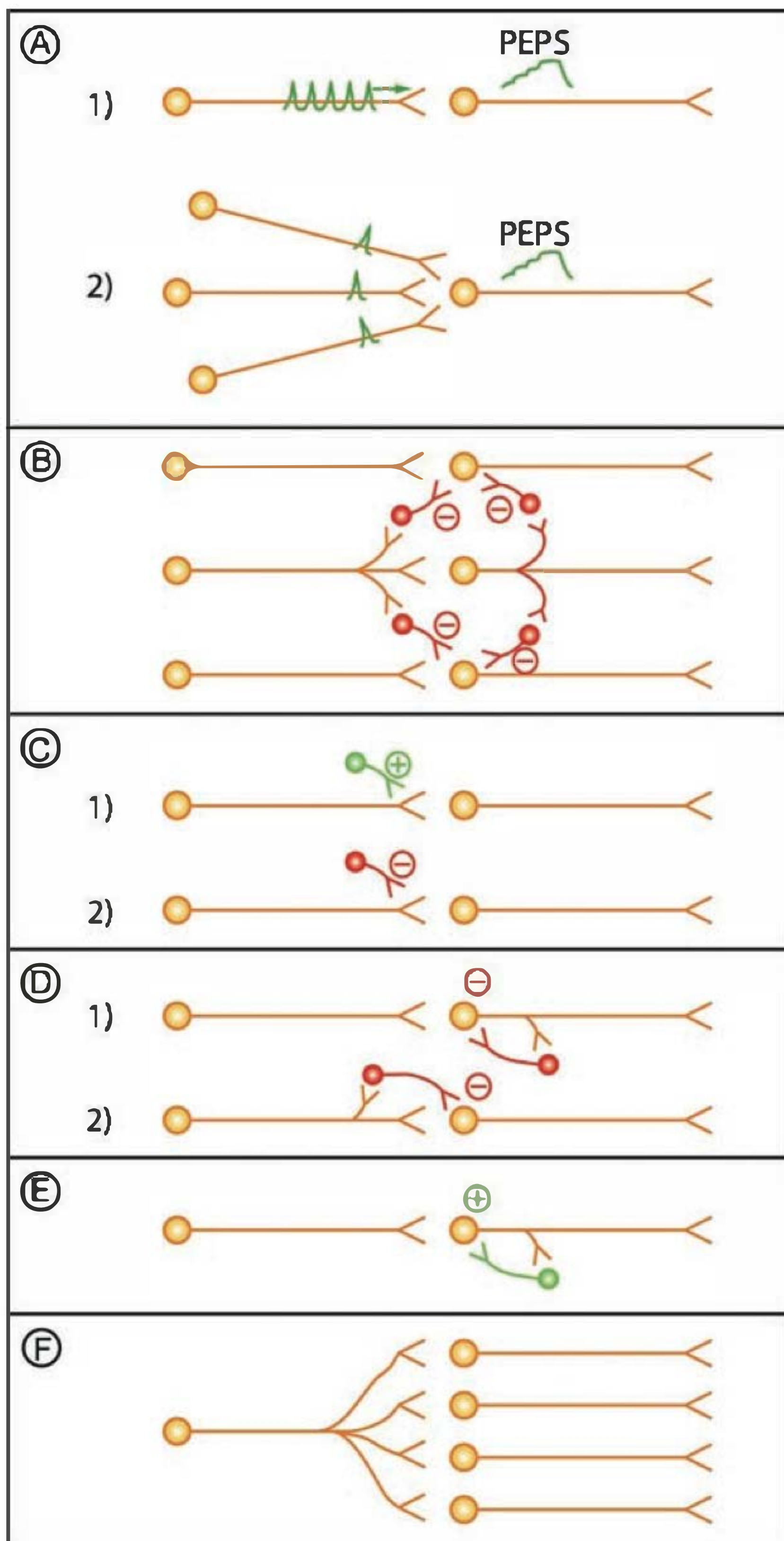


Fig. 8.5 Exemplos de circuitos sinápticos no sistema nervoso central, ilustrando somação (A), inibição lateral (B), controle pré-sináptico por sinapses axo-axônicas (C), retroalimentação e anteroalimentação (D), reverberação (E) e divergência da informação neural (F). A somação temporal implica intervalos pequenos entre os potenciais, e pode ser temporal (A1) ou espacial (A2). Neste último caso, é preciso um circuito convergente para produzir a somação. O controle pré-sináptico pode ser excitatório (C1) ou inibitório (C2), sendo ambos importantes para a modulação de neuromediador pelo neurônio-alvo. Já os mecanismos de retroalimentação (D1) e anteroalimentação (D2) são muito importantes como limitadores de frequência no sistema nervoso.

A **facilitação e a inibição pré-sinápticas** são circuitos muito comuns nos sistemas sensoriais, mas também em outros sistemas neurais, e geralmente estão baseadas na ocorrência de **sinapses axo-axônicas**. Um neurônio que faz sinapse no botão terminal de outro é capaz de modificar de modo importante a transmissão sináptica no neurônio-alvo

(Figura 8.5C). O que determina a facilitação ou inibição pré-sináptica é a questão do sistema neuromediador-receptor envolvido. Por exemplo, a ativação de um determinado receptor (geralmente metabotrópico) em um contato axo-axônico é capaz de alterar a função dos canais de cálcio da sinapse-alvo, tornando-os mais eficientes ou menos eficientes, o que resulta em facilitação ou inibição pela quantidade maior ou menor de neuromediador liberado pela sinapse-alvo. Outros mecanismos, menos compreendidos, são alterações dos canais de potássio induzidas por ativação de receptores na sinapse-alvo. Canais de potássio voltagem-dependentes mais efetivos podem reduzir a duração do potencial pré-sináptico e o influxo de cálcio pelos canais de cálcio voltagem-dependentes. Ao contrário, um bloqueio parcial dos canais de potássio pode aumentar a duração do potencial pré-sináptico e aumentar, portanto, o influxo de cálcio e a liberação de mediador pela sinapse-alvo. É importante neste ponto comparar os processos de facilitação pré-sináptica e inibição pré-sináptica com aqueles de **facilitação pós-sináptica (PEPS)** e **inibição pós-sináptica (PIPS)** discutidos antes. Estes dois últimos processos são, em geral, muito mais globais e potentes do que a facilitação e inibição pré-sinápticas, que causam mudanças mais sutis na fisiologia sináptica. Os processos pré-sinápticos são, por outro lado, mais requintados e seletivos que os processos pós-sinápticos e permitem ajustes finos da função sináptica. O controle da dor, por exemplo, envolve tanto inibições pré-sinápticas como pós-sinápticas e é bastante claro que as primeiras são seletivas no sentido que elas atenuam a dor mas não a bloqueiam completamente (como no bloqueio temporário para permitir que um objeto quente, mas importante, não seja derrubado), enquanto as inibições pós-sinápticas são mais amplas e potentes e eliminam totalmente, ainda que temporariamente, a sensação de dor (como nas situações de estresse, luta e fuga).

Os circuitos de **retro- e anteroalimentação** (Figura 8.5D) são também encontrados em muitos locais do sistema nervoso, representando mecanismos de controle de diversas funções neurais. De modo geral, esses circuitos são inibitórios, como é o caso das células de Renshaw na medula espinal, que é ativada por colaterais dos motoneurônios e inibe os próprios motoneurônios de origem desses colaterais (retroalimentação negativa), e as células em cesto e estreladas, que produzem uma limitação de atividade das células de Purkinje do cerebelo em função da ativação do sistema das fibras musgosas. Estas fibras ativam as células de Purkinje e, por meio das células em cesto e estreladas, produzem inibição das mesmas células de Purkinje por um circuito de anteroalimentação negativa. No entanto, em alguns casos, circuitos como esses podem ser excitatórios, como os **circuitos reverberantes** da Figura 8.5E, que aparecem em algumas regiões do sistema nervoso, garantindo persistência da atividade por períodos prolongados (até alguns segundos) em relação ao tempo de atuação de uma sinapse química convencional. Alguns desses circuitos já foram estudados na medula espinal e tronco cerebral, mas provavelmente existem também em outras regiões do sistema nervoso central. É importante mencionar que um circuito como esse é sempre modulado por neurônios inibitórios extrínsecos, que geralmente representam o mecanismo geral da interrupção de atividade nos circuitos reverberantes.

Outros circuitos neurais encontrados em inúmeras regiões do sistema nervoso são os circuitos onde ocorre divergência da informação neural, por sinapses feitas a partir de múltiplas ramificações de um mesmo neurônio e que impingem em muitos outros (Figura 8.5F). Esses circuitos **divergentes** são especialmente úteis para a amplificação espacial da informação, já que um mesmo neurônio é capaz de influenciar muitos outros simultaneamente. Os circuitos reticulares de ativação cortical e os circuitos neurovegetativos simpáticos são exemplos de divergência dentro do sistema nervoso.

PLASTICIDADE SINÁPTICA

A plasticidade neural implica a capacidade das sinapses químicas de se modificarem em função da estimulação prévia e representa o substrato neural de diversos tipos de aprendizado e memória. Os processos de plasticidade podem ser de curto prazo (milissegundos a minutos), médio prazo (horas a dias) e longo prazo (semanas a anos). Tanto os processos pré-sinápticos como os pós-sinápticos podem estar envolvidos na gênese das modificações da fisiologia sináptica. De modo geral, os processos de curto prazo envolvem mudanças exclusivamente funcionais, enquanto os processos de longo prazo podem envolver tanto mudanças anatômicas como funcionais.

Um dos processos de plasticidade de curto prazo mais simples é o que acontece em sinapses após a aplicação de dois pulsos, a intervalos variados entre eles. Nessa situação, a resposta ao segundo pulso pode tanto ser facilitada como deprimida, revelando mudanças plásticas em função da estimulação precedente. De modo geral, quando o intervalo entre os estímulos é curto (ao redor de 20 milissegundos), a resposta ao segundo estímulo é deprimida, enquanto para intervalos maiores (20-500 milissegundos), em geral ocorre facilitação. A depressão neste caso parece estar vinculada ao curso temporal da inativação dos canais de sódio e cálcio voltagem-dependentes no terminal sináptico. A facilitação, por outro lado, parece estar vinculada a um acúmulo transiente de cálcio no terminal, que pode propiciar uma liberação maior de mediador pelo segundo estímulo. Outro fator importante envolvido nesses efeitos parece ser a atividade sináptica prévia à aplicação dos dois estímulos-teste. Sinapses que já têm uma atividade basal significativa parecem sofrer depressão mais acentuada com estímulos pareados, enquanto em sinapses com atividade basal reduzida os processos de facilitação são muito mais evidentes. Tal fato sugere que esse mecanismo de plasticidade pode atuar como um regulador da atividade sináptica em função da história prévia.

Outro processo conhecido de plasticidade é a chamada **potenciação pós-tetânica**, em que uma estimulação curta de alta frequência (20-50 Hz) induz um estado de facilitação que perdura por até alguns minutos. O mecanismo envolvido nesta alteração parece estar ligado ao acúmulo relativo de cálcio no terminal, induzido pela estimulação de frequência alta, já que a remoção do cálcio que penetra a membrana pelos canais de cálcio dependentes de voltagem é relativamente lenta. O cálcio em excesso pode tanto favorecer a liberação de mediadores pelos estímulos subseqüentes como ativar sistemas enzimáticos,

como algumas proteínas quinases, que podem, por sua vez, fosforilar enzimas de síntese de neuromediadores, o que aumenta a síntese de neuromediadores, facilitando a transmissão por algum tempo. Um exemplo de facilitação desse tipo é a fosforilação, em algumas sinapses periféricas, da tirosina-hidroxilase, enzima limitante da síntese das catecolaminas, efeito que tem uma vida média de alguns minutos. Um segundo mecanismo importante na modificação imposta por estímulos repetitivos pode ser o resultante da atividade aumentada de proteínas quinases dependentes de cálcio/calmodulina, que podem fosforilar as sinapsinas, aumentando a mobilidade das vesículas e, portanto, a probabilidade de liberação do mediador. Outras alterações que podem facilitar a transmissão sináptica são modificações da eficiência dos canais de cálcio envolvidos na liberação de mediadores e dos canais de potássio, cuja ação regula a velocidade da repolarização quando da passagem de um potencial de ação pelo terminal sináptico. Essas modificações podem ser impostas tanto pela estimulação freqüente *per se*, como por ação de outros neurônios que podem fazer sinapses no terminal em questão e impor aquelas mudanças por meio de seus próprios neuromediadores.

A estimulação com frequências mais altas (por volta de 100 Hz) e períodos mais prolongados pode produzir outro tipo de facilitação, denominada **potenciação de longo prazo** (em geral abreviada como LTP, de *Long-term potentiation*), que pode durar até semanas. Este tipo de plasticidade é o mais estudado de todos, por ser um mecanismo que pode ser induzido experimentalmente com relativa facilidade e por ser muito evidente no hipocampo, reconhecidamente uma estrutura crítica para o armazenamento de certas formas de memória. Apesar disso, é necessário ressaltar que a LTP é, na verdade, uma propriedade de muitas sinapses químicas. Na LTP, não apenas os mecanismos discutidos anteriormente para a potenciação pós-tetânica são disparados, mas mecanismos adicionais são mobilizados. Por exemplo, em sinapses glutamatérgicas do hipocampo, onde a LTP é facilmente induzida, o mecanismo parece envolver a ativação concomitante de receptores de glutamato dos tipos NMDA, AMPA e metabotrópicos na célula pós-sináptica, com conseqüente acúmulo de cálcio no meio intracelular e ativação de sistemas enzimáticos, como o sistema cálcio/calmodulina, culminando com aumento da expressão gênica dos próprios receptores AMPA. Isto aumenta a produção desses receptores e propicia a inserção de novos receptores na membrana pós-sináptica, tornando a célula mais sensível à ação do glutamato por períodos prolongados. Algumas substâncias produzidas durante o estabelecimento da LTP podem se difundir para a célula pré-sináptica, gerando modificações duradouras também do lado pré-sináptico, como o aumento da síntese de mediadores, dos sítios de reconhecimento de vesículas, e da eficiência dos canais de cálcio dependentes de voltagem no terminal sináptico (Figura 8.6A). Algumas daquelas substâncias são o **óxido nítrico**, que é considerado, por si só, um neuromediador (e que certamente tem sido o sinalizador retrógrado da LTP mais estudado), o **monóxido de carbono**, o fator ativador de plaquetas e o **ácido araquidônico**. Tem sido aventada a hipótese de que as neurotrofinas também participem desses processos de plasticidade, por elas participarem da regulação de proces-

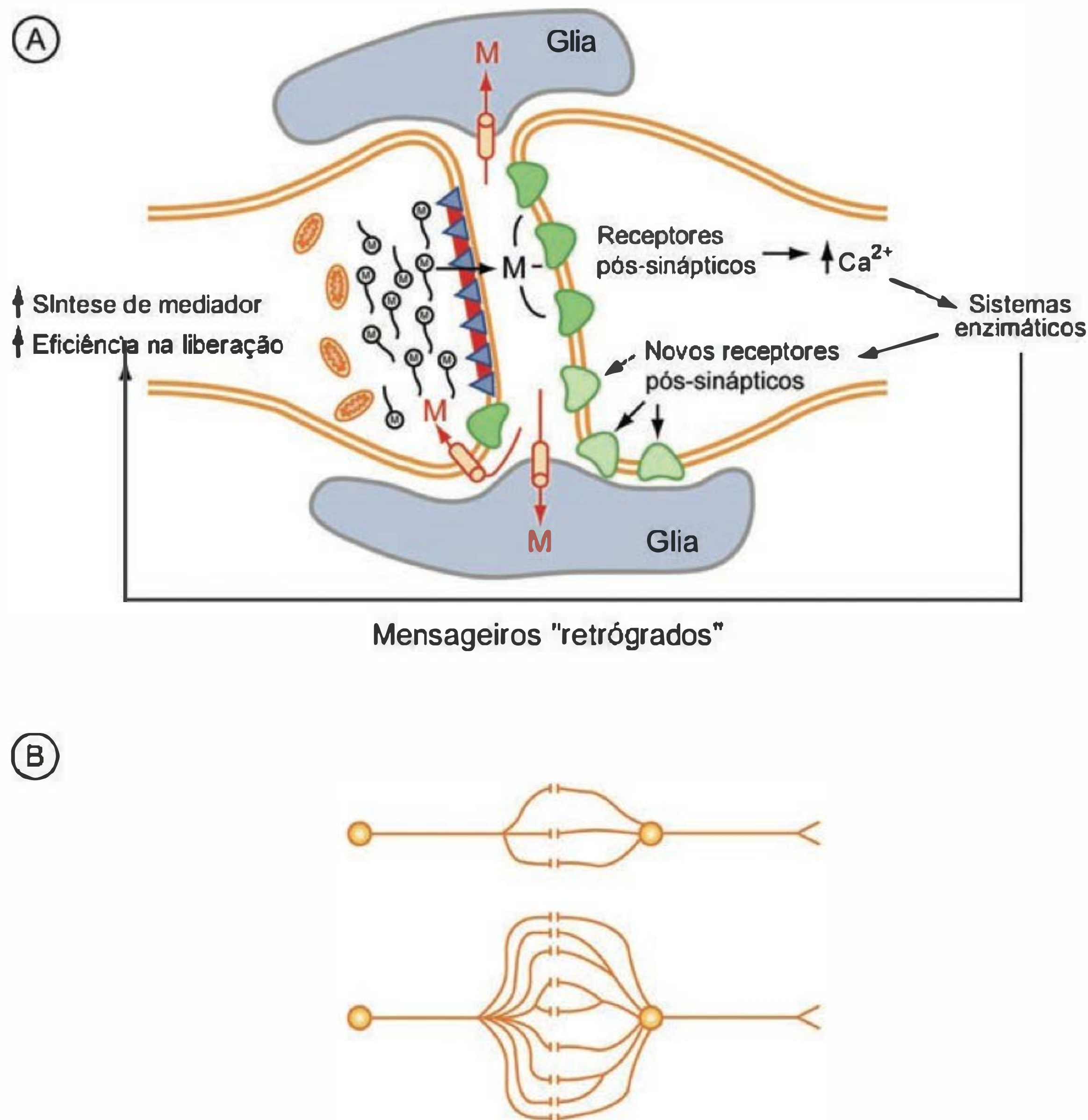


Fig. 8.6 (A) Mecanismos gerais de plasticidade gerada por estimulação de alta frequência. Novos receptores podem ser inseridos na membrana pós-sináptica, e fatores "retrógrados" (como o óxido nítrico) podem se difundir para a célula pré-sináptica, regulando positivamente a liberação de mediador pelos estímulos posteriores aos usados para a gênese do processo. (B) Mudanças morfológicas em axônios e em dendritos podem explicar memórias de longo prazo.

sos inibitórios corticais, por exemplo, o que pode facilitar a expressão da LTP no córtex.

Quando uma sinapse é estimulada com frequências baixas (1 Hz, por exemplo) pode aparecer outro tipo de plasticidade de longo prazo, conhecida como **depressão de longo prazo** (conhecida pela sigla LTD), onde a eficiência sináptica é reduzida por períodos prolongados. Este fenômeno é bem conhecido no cerebelo, onde as sinapses excitatórias sobre as células de Purkinje sofrem LTD, que parece resultar da coincidência temporal entre as fibras paralelas e trepadeiras e, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, leva a uma redução do número de receptores AMPA e, conseqüentemente, redução de eficiência sináptica. Uma forma de redução de receptores AMPA parece ser a sua internalização por um processo mediado por clatrina, a mesma proteína que está envolvida na internalização de vesículas sinápticas no processo de reciclagem vesicular após ativação sináptica. No caso da LTD no cerebelo, como a célula de Purkinje é inibitória (GABAérgica), a redução de eficiência leva a uma redução de inibição, com liberação dos mecanismos produtores do movimento. A LTD, assim, parece ser um dos mecanismos pelos quais o cerebelo está envolvido no aprendizado motor. Deve-se acrescentar que a LTD não aparece exclusivamente em sinapses inibitórias e que esse processo de plasticidade não está restrito ao

cerebelo, tendo sido também detectado em sinapses hipocâmpais e de outros locais do sistema nervoso.

Finalmente, deve-se considerar a **plasticidade anatômica**, em que existe mudança morfológica detectável à microscopia óptica ou eletrônica subjacente à mudança funcional. Um exemplo é o **brotamento** de novos ramos axônicos resultante de estimulação freqüente ou de reorganização pós-lesão (Figura 8.6B). Sinapses mudam ao longo do desenvolvimento ontogenético em função de seu uso constante, em detrimento de outras que podem ser eliminadas, aperfeiçoando a organização funcional dos circuitos neurais. O mecanismo envolvido no brotamento requer a disponibilidade de fatores neurotróficos, como o fator de crescimento neural (NGF) e o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF), e sinais resultantes de desrepressão gênica induzidos por atividade enzimática dependente da atividade neural, como a que requer transporte da proteína quinase A para o núcleo celular. O aumento de espinhos dendríticos, mencionado antes e desencadeado por estimulação freqüente, é outro exemplo de plasticidade em que há uma verdadeira mudança morfológica detectável por microscopia óptica ou eletrônica. A formação de novas sinapses tem sido demonstrada de várias maneiras, inclusive pelo aumento de expressão de proteínas específicas de sinapses.

LEITURA ADICIONAL

1. Cowan M, Südhof T, Stevens C. *Synapses*. The Johns Hopkins University Press, 2001.
2. Kandel E, Schwartz J, Jessel T. *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, 2000.
3. Lent R. *Cem Bilhões de Neurônios*. Atheneu, 2002.
4. Siegel G, Agranoff B, Albers R, Fisher S, Uhler M. *Basic Neurochemistry*. Lippincott-Raven, 1999.
5. Zigmond M, Bloom F, Londis S, Roberts J, Squire L. *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, 1999.

CAPÍTULO 9

CONTRATILIDADE: MÚSCULO ESQUELÉTICO E MÚSCULO LISO

Carlos Alberto da Silva

Fisiologia do músculo esquelético

Músculo esquelético

Miofibrilas

Citoesqueleto

Filamento grosso — miosina

Filamento fino — actina

Considerações sobre o disco Z

Relações funcionais entre sarcolema e túbulos T

Junção neuromuscular

Tipos de fibras musculares

Base molecular da contração

Integração funcional

O ciclo das pontes transversas

Fases do ciclo ativação-contração-relaxamento muscular na dinâmica contrátil do músculo

Ativação-contração

Dinâmica de relaxamento

Energética da contração muscular

O metabolismo energético em diferentes tipos de fibras musculares esqueléticas

Propriedades mecânicas do músculo esquelético

Relação entre a força máxima e o comprimento do músculo

Relação tensão/comprimento

Relação força/velocidade

Músculo liso

Células do músculo liso

mentos com diferentes graus de refinamento em cada sistema que compõe o organismo, como o peristaltismo do trato digestório, a circulação sanguínea, o fluxo urinário, a dinâmica do sistema respiratório, entre outros.

Músculo esquelético

No músculo esquelético, os feixes de fibras agrupam-se ao acaso, sendo envolvidos por uma membrana externa de tecido conjuntivo chamada de **epimísio**, de onde partem septos finos chamados de **perimísio**, também de tecido conjuntivo, que se dirigem ao interior do músculo, dividindo-o em fascículos. As fibras são envolvidas por uma camada fina de fibras reticulares, formando o **endomísio**.

A necessidade de classificar o tecido muscular vem induzindo classificações de acordo com parâmetros anatômicos, diferenciando-o em **liso** e **estriado**, ou de acordo com a inervação, em que os músculos voluntários apresentam controle consciente, enquanto os músculos involuntários estão sob controle da inervação autonômica.

O músculo esquelético é um conjunto de células unidas por tecido conjuntivo, sendo que sua maior parte encontra-se unida aos ossos do corpo e a sua contração movimenta partes do esqueleto. As fibras musculares esqueléticas são frequentemente longas e delgadas (1 a 50 mm de comprimento e 10-80 μm de diâmetro), apresentando variações no diâmetro, o qual, dependendo do tipo de músculo, pode ter 10 μm em músculos que produzem movimentos finamente controlados ou, ainda, 100 μm naqueles de ação mais grosseira. O comprimento da fibra também é variável, apresentando, por exemplo, no músculo sartório humano, o comprimento de aproximadamente 50 cm, enquanto nos músculos da orelha média apresenta somente alguns milímetros.

Morfologicamente, as fibras musculares são células únicas multinucleadas e recobertas por uma membrana polarizada denominada **sarcolema** (do grego *sarx* = carne; *lemma* = envoltório). O sarcolema é a membrana plasmática da célula muscular e apresenta um revestimento externo formado de material polissacarídico, contendo fibrilas delga-

FISIOLOGIA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

A contração muscular pode ser estimulada por transmissores químicos ou pela propagação de corrente elétrica gerando movimento, o qual é resultante de forças geradas pela interação de proteínas que constantemente necessitam de energia na forma de ATP para realizar a transdução quimiomecânica.

Os músculos constituem 40 a 50% do peso corporal no homem. Sua contração é graduada participando de movi-

das de colágeno, as quais, na extremidade, fundem-se com as fibras tendinosas, que se reúnem em feixes formando o tendão (do latim *tendere* = esticar).

Os músculos esqueléticos estão organizados em feixes denominados **fascículos**; no bíceps, por exemplo, há 15.000 destes fascículos, cada um contendo de 20 a 60 fibras. Os

feixes de fibras apresentam-se envoltos externamente por uma membrana de tecido conjuntivo denominada **epimísio** (fáscia muscular, do grego *epi* = sobre). A palavra fáscia designa uma membrana de tecido conjuntivo fibroso, que, no músculo, dobra-se várias vezes para envolver os músculos superficiais (lâmina superficial) e os músculos

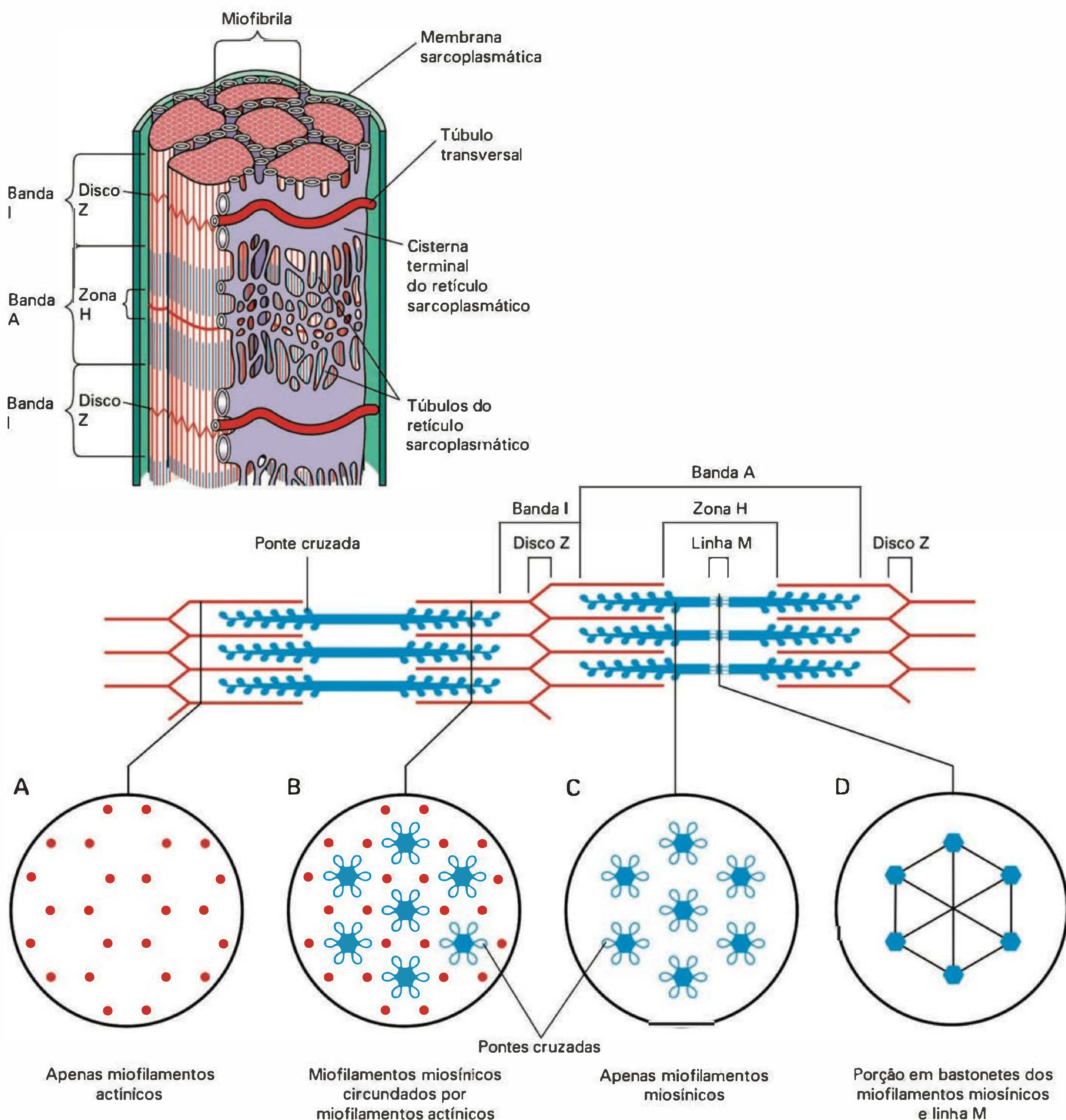


Fig. 9.1 Representação da ultra-estrutura de uma fibra muscular esquelética. Observa-se que a membrana sarcoplasmática reveste a fibra, a qual é composta de inúmeras miofibrilas cercadas pelas cisternas do retículo sarcoplasmático, que são reservatórios de cálcio. Observa-se ainda que as miofibrilas são constituídas de sarcômeros em série delimitados pelo disco Z.

profundos (lâmina profunda), emitindo membranas divisórias intermusculares que os separam em grupos funcionais. A partir do epimísio partem septos que se direcionam ao interior do músculo e são denominados **perimísio** (do grego *perí* = em volta de), que é contínuo a um tecido conjuntivo irregular que reveste o músculo. Cada fibra é então envolvida por uma fina rede de fibras reticulares denominadas **endomísio** (Figura 9.1).

A função deste tecido conjuntivo é manter as fibras musculares unidas, favorecendo que a força de contração gerada em cada fibra individualmente atue no músculo inteiro, transmitindo-a para outras estruturas, como tendões, ligamentos e periósteo.

Em uma visão anatômica mais ampla, a fibra muscular é delimitada por uma membrana (**sarcolema**) e seu citoplasma é preenchido por fibrilas paralelas denominadas **miofibrilas**.

Miofibrilas

Conforme mencionado, o músculo esquelético é formado por células ou fibras musculares, que são constituídas de subunidades denominadas **miofibrilas**. Estas são estruturas filamentosas, com aproximadamente 10 µm de diâmetro, compondo entre 70 e 80% do volume da fibra, e posicionadas ao longo do eixo da célula. As miofibrilas são os menores elementos contráteis dos músculos, existindo na fibra muscular aproximadamente 1.000 destas unidades.

As miofibrilas estão organizadas em unidades básicas contráteis que as subdividem longitudinalmente, os **sarcômeros**. Ao utilizar o microscópio óptico para examinar variações de absorção de luz, as estrias das fibras musculares não são vistas, uma vez que estas são visíveis somente em material fixado e na presença de uma grande variação e afinidade a corantes básicos. Por outro lado, se o microscópio óptico for utilizado para observar por índice de refração, as estrias passam a ser observadas, indicando que o conteúdo de proteínas varia ao longo da extensão da fibra. Se a fibra muscular for observada ao microscópio de polarização, regiões de alto índice de refração são observadas como birrefringentes (anisotrópicas ou A) e não-birrefringentes (isotrópicas ou I). Em suma, a banda A tem alto índice de refração (onde estão inseridos os filamentos de miosina); por outro lado, as bandas I têm um baixo índice de refração e não apresentam afinidade a corantes básicos (região e inserção dos filamentos finos, delgados ou actina). A estrutura e a fisiologia dos filamentos protéicos de miosina e actina estão descritas adiante. (Ver Figura 9.2.)

Na configuração histológica do sarcômero destacam-se diferentes bandas, como a **banda A**, que é uma das bandas mais escuras do sarcômero e abrange o comprimento total de um filamento grosso (miosina), havendo sobreposição dos filamentos de actina com os de miosina, somente nas bordas externas. No centro da banda A existe a **linha M** (do alemão *mittel* = meio), que é o sítio de união para os filamentos grossos, apresentando função similar à do disco Z para os filamentos finos, como será descrito adiante. A região central da banda A é denominada **zona H**, na qual a birrefringência, o índice de refração e a afinidade a corantes básicos estão menos marcados, sendo uma região composta unicamente de filamentos grossos. A abreviação H

refere-se a uma linha fina chamada de disco de Hensen, em homenagem a Victor Hensen, anatomista alemão do século 19. A **banda I** corresponde à região mais clara do sarcômero e contém somente os filamentos finos, sendo dividida por uma região estreita conhecida como **linha Z** (do alemão *zwischen* = entre) em ziguezague, servindo de sítio de união para os filamentos finos. Esta região, histologicamente, se cora intensamente e tem alto índice de refração. O segmento compreendido entre duas linhas Z sucessivas constitui o sarcômero (do grego *sarkós* = músculo; *mere* = segmento), o qual se organiza em série na miofibrila e tende a apresentar uniformidade, com cerca de 2,5 µm em um músculo relaxado.

Este arranjo sarcomérico mostra a inter-relação entre os filamentos formando a estrutura-base do sistema transmissor de força. Os arranjos, onde filamentos de actina formam uma estrutura hexagonal interdigitando com os filamentos de miosina, revelam a geometria das miofibrilas na relação de dois filamentos de actina para cada filamento de miosina, constituindo o sistema efetor final do acoplamento excitação-contração. A denominação “estriada” atribuída ao músculo esquelético provém do arranjo regular que se repete nas miofibrilas.

Para facilitar o entendimento e compreender a distribuição das estruturas que compõem o sarcômero, veja o Quadro 9.1.

Citoesqueleto

As proteínas do citoesqueleto formam a arquitetura das miofibrilas, estabelecendo a organização estrutural, o alinhamento e a distância entre os filamentos de actina e miosina. Além disso, há diversos elementos transversos e filamentos intermediários que unem os filamentos que compõem o sarcômero e que se ligam aos sarcômeros das miofibrilas adjacentes.

Quadro 9.1 Distribuição das estruturas que compõem o sarcômero

1. É delimitado por duas linhas Z que possuem, de cada lado, uma linha clara denominada banda I.
2. A banda I contém os filamentos de actina.
3. A área compreendida entre duas bandas I no interior do sarcômero é denominada banda A, onde se encontram os filamentos de miosina.
4. O filamento de actina se estende da linha Z para o centro do sarcômero, sobrepondo parcialmente os filamentos de miosina e criando uma região escura nos extremos da banda A.
5. No centro do sarcômero há uma região clara denominada banda H (representa uma porção da banda A que contém somente os filamentos de miosina), limitando os filamentos de actina da linha Z para próximo da banda H, mesmo assim, sobrepondo uma pequena porção dos filamentos de miosina na banda A.
6. No centro do sarcômero define-se uma linha escura denominada M, que mostra a presença de outras proteínas envolvidas na estrutura e alinhamento dos filamentos.

Esses elementos longitudinais são constituídos por proteínas denominadas **titina** e **nebulina**. A titina, também chamada de conectina, é uma proteína grande (PM = 2.700.000, com mais de 25.000 aminoácidos) que conecta as extremidades dos filamentos de miosina à linha Z e se estende ao longo do filamento grosso até a linha H, de forma que sua função é manter o filamento de miosina centrado no sarcômero quando o músculo se contrai ou se alonga, formando o terceiro filamento transversal do cito-

esqueleto. Por ser elástica, sua função também é controlar a tensão e o comprimento do sarcômero em repouso. As propriedades elásticas da titina explicam a relação tensão/comprimento do músculo em repouso.

A outra proteína é a nebulina (PM = 700.000), que forma longos filamentos não-elásticos associados ao filamento de actina, estendendo-se de uma extremidade à outra a partir da linha Z até o extremo livre do filamento de actina-F, estabelecendo seu comprimento e determi-

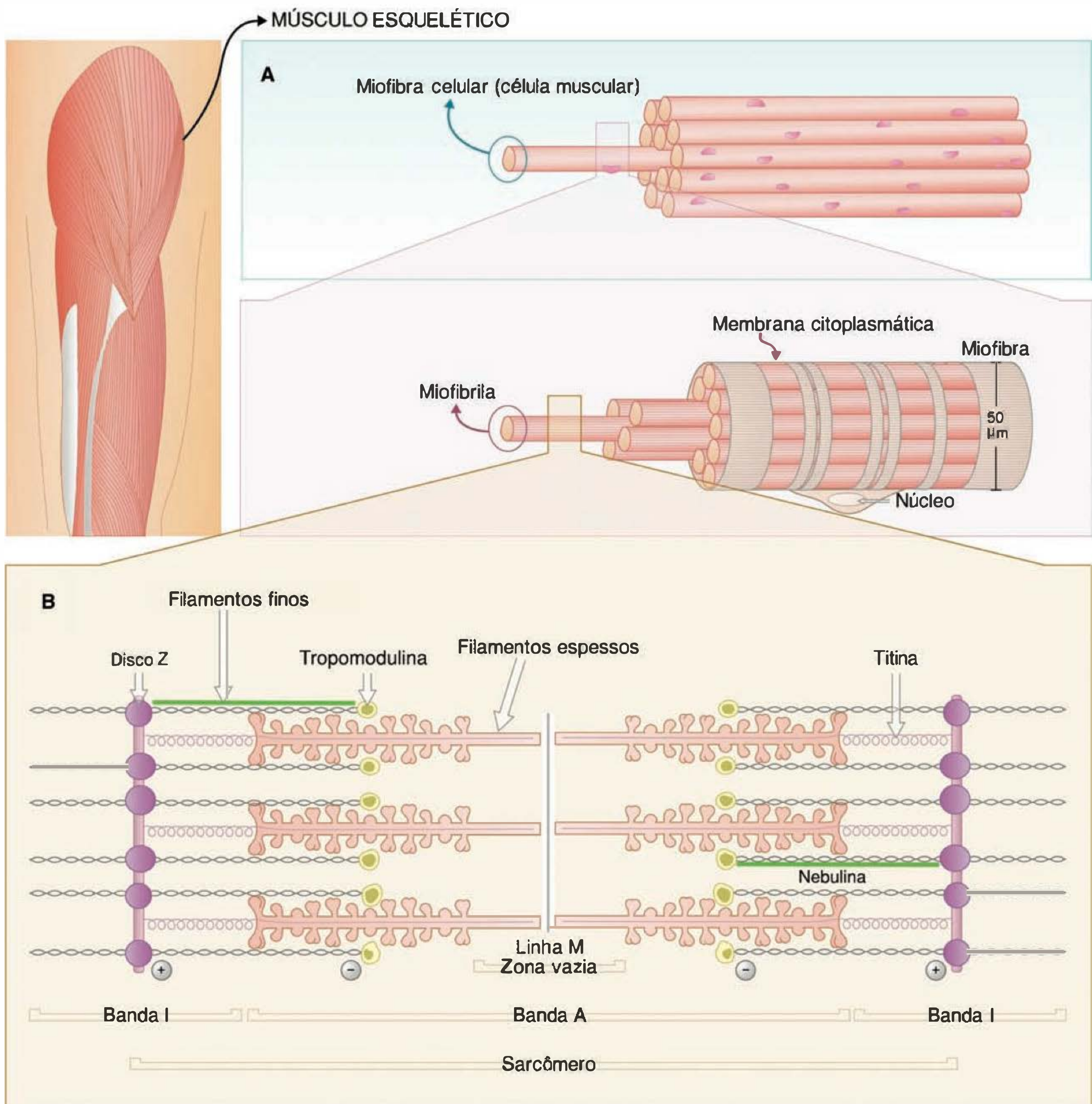


Fig. 9.2 Nível de organização de um músculo esquelético. Pode-se verificar que o músculo é constituído de fibras musculares e estas por unidades denominadas miofibrilas (A) que são proteínas contráteis que percorrem as fibras em toda a sua dimensão. As miofibrilas são constituídas de unidades contráteis denominadas sarcômeros, os quais são formados por um conjunto de estruturas que formam o aparelho contrátil (B). A contração muscular decorre do deslizamento dos filamentos finos (actina) entre os espessos (miosina), em que a interação dos filamentos leva ao encurtamento dos sarcômeros, contraindo a miofibrila, e à concomitante contração das fibras musculares, permitindo que o músculo inteiro se encurte, produzindo o movimento.

nando o comprimento dos filamentos finos em aproximadamente $1,05\ \mu\text{m}$. Cada filamento de nebulina é tão longo quanto o de actina adjacente, atuando como se fosse uma régua que ordena o número de monômeros de actina que se polimerizam em cada filamento fino durante a formação das fibras musculares maduras, como pode ser observado na Figura 9.2.

Filamento grosso — miosina

A **miosina** ou filamento grosso é um filamento protéico alongado que apresenta perfil molecular constituído de seis grupos polipeptídicos, assim configurados: duas cadeias grandes e pesadas e quatro cadeias leves, além de duas regiões de dobras juncionais, compreendendo cerca de 58-60% das proteínas existentes nos músculos.

Estudos de análise estrutural que utilizaram fatores indutores de proteólise verificaram a existência de duas regiões de dobras flexíveis na molécula de miosina, existindo uma cadeia polipeptídica helicoidal que se enovela em α -hélice (estrutura protéica similar a uma corda enrolada em torno de um tubo), que é denominada **meromiosina leve** (LMM), pesa aproximadamente 150 kDa e corresponde ao segmento que compõe a cauda do esqueleto do filamento grosso da molécula e uma segunda porção da estrutura denominada **meromiosina pesada** (HMM), composta de uma cauda helicoidal curta associada a domínios globulares que contém dois segmentos: S1 e S2.

O segmento S2 é uma dupla de α -hélices flexíveis, pesando 60 kDa, que em uma das extremidades se liga à meromiosina leve e na outra se liga a S1, que é formado de unidades globulares com diâmetro de 70 Å.

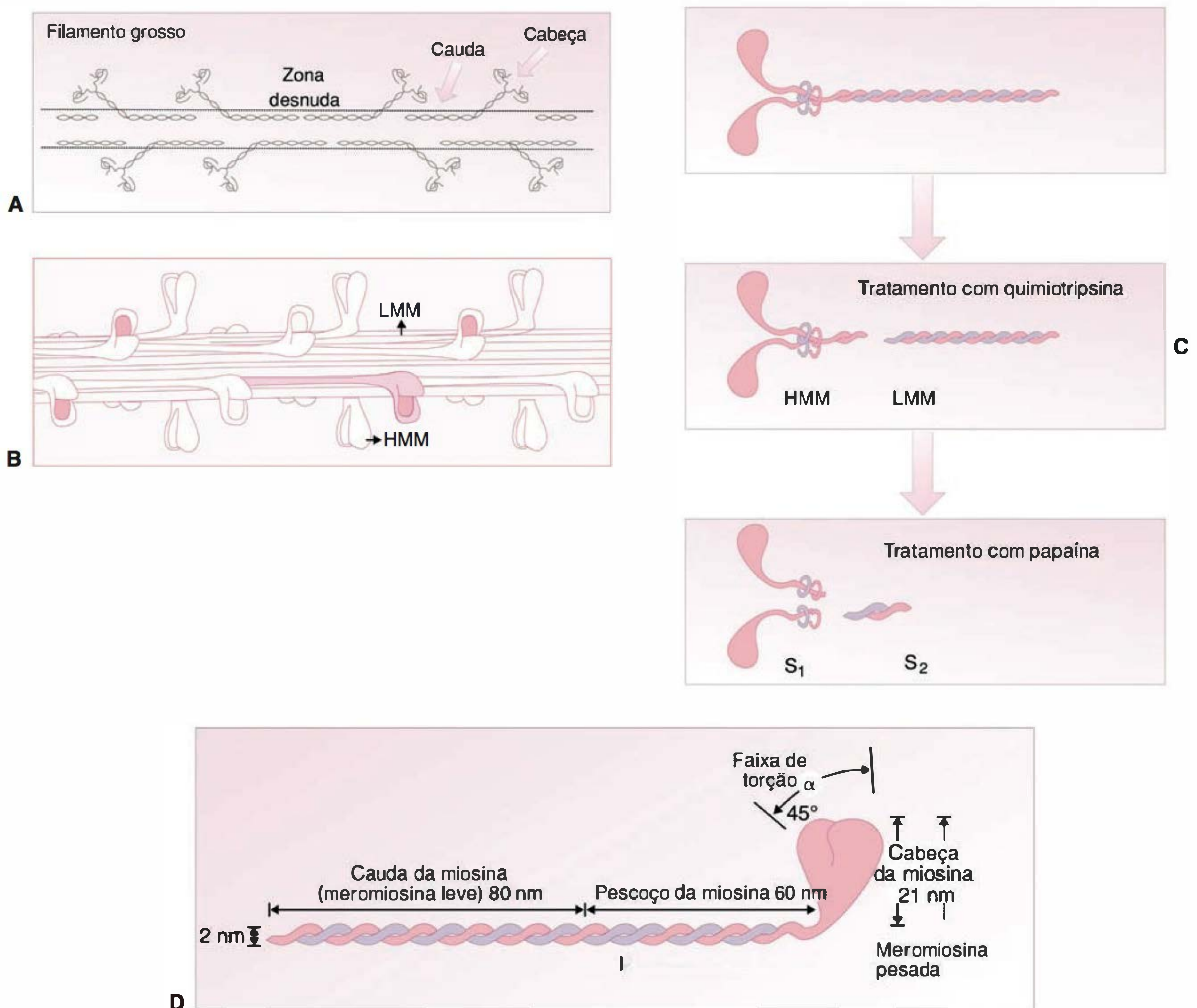


Fig. 9.3 Estrutura do filamento de miosina (A), que é formado de duas estruturas distintas, ou seja, uma parte que contém uma cauda com duas cadeias polipeptídicas que ficam enroladas e são denominadas meromiosina leve (LMM) e uma cabeça denominada meromiosina pesada (HMM), a qual apresenta atividade ATPásica geradora de energia (B). As moléculas de miosina estão dispostas com as caudas voltadas para o centro do sarcômero, posicionando as cabeças nas extremidades livres (C, D).

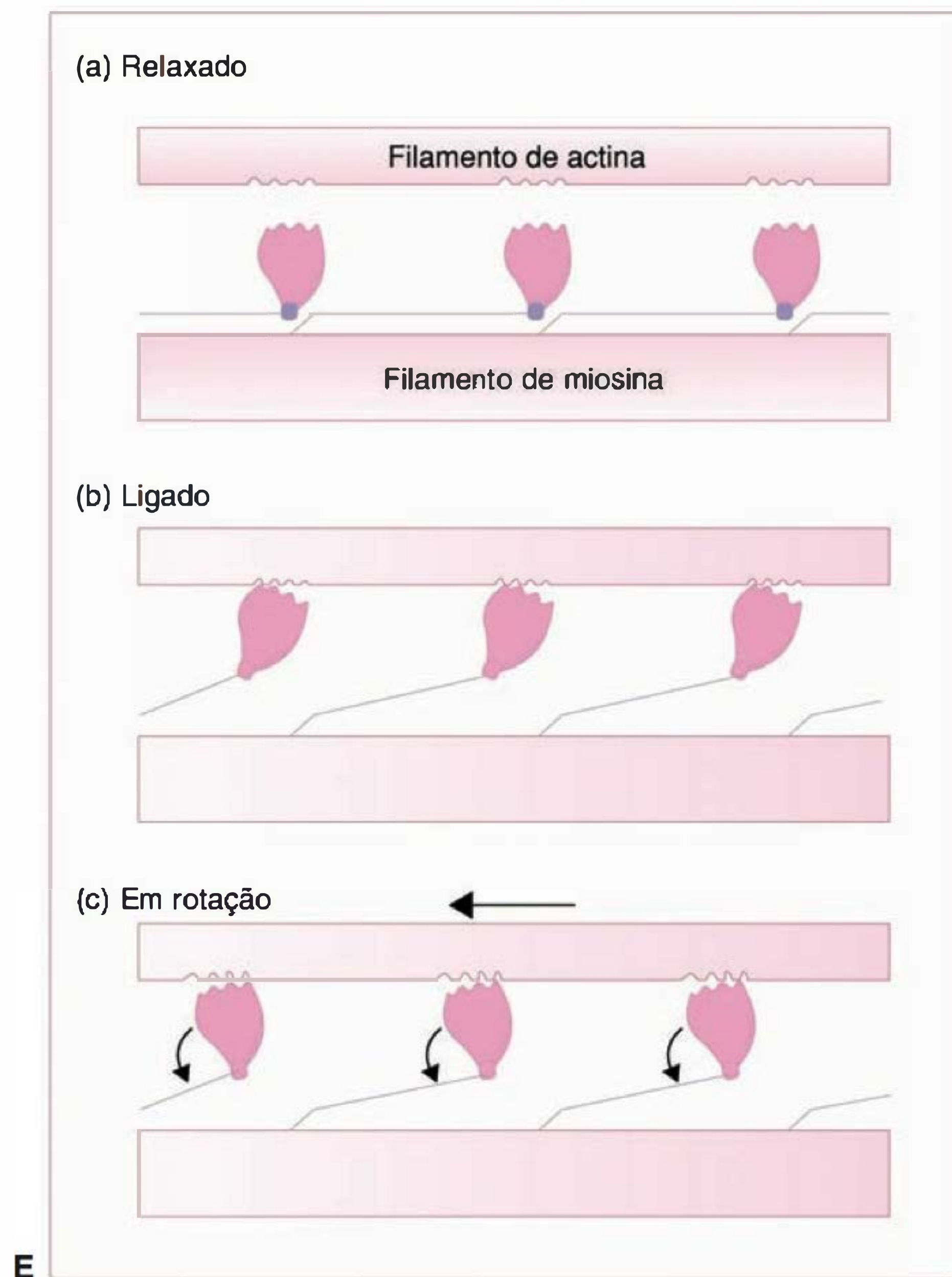


Fig. 9.3 Continuação. Durante a contração muscular, a miosina interage com sítios do filamento de actina, induzindo rotação da HMM (E).

O segmento S1 contém sítios com alta atividade ATPásica dependente de cálcio, possuindo alta afinidade aos filamentos de actina, estando envolvido nas interações reversíveis e formando a base molecular da **ponte cruzada** (transversal). Essas pontes cruzadas são partes das moléculas de miosina que se estendem da superfície dos filamentos grossos. Na cabeça da miosina encontram-se dois pares de **cadeias leves** (MLC), assim constituídos: **cadeias leves essenciais** (MLC17) e o outro formado de **cadeias leves reguladoras** (MLC20). Estas projeções são visíveis sob microscopia eletrônica e são denominadas pontes cruzadas, estando arranjadas numa espiral em torno do filamento grosso, de modo que as que se estendem de um único filamento grosso são capazes de interagir com cada um dos seis filamentos finos adjacentes, de forma que a fosforilação da MLC20 modula a cinética das pontes cruzadas.

No citoplasma da célula muscular há agregação das moléculas de miosina formando o eixo do filamento grosso pela ligação de extremidades caudais das moléculas de miosina, sendo observada uma organização cujo centro é a linha M, que está orientada em direções opostas, caracterizando uma formação primordial para aproximar as linhas Z, encurtando o sarcômero.

Tem sido demonstrado que, junto ao filamento de miosina, existem duas outras proteínas denominadas **miomesina** e **proteína C**, cuja função é auxiliar na organização do filamento. A organização do filamento de miosina pode ser vista na Figura 9.3.

Filamento fino — actina

O filamento de actina estende-se da linha Z até o centro do sarcômero. Sua estrutura é composta de um arranjo de três proteínas, assim denominadas: **monômeros de actina**, **tropomiosina** e **troponina**, sendo as duas últimas reguladoras da contração. Os monômeros de actina são denominados **actina-G** ou **globular** e são sensíveis à força iônica do meio que promove polimerização, formando a **actina-F** (fibrosa), que é composta por dois filamentos enrolados em dois cordões torcidos em α -hélice, formando o corpo do filamento. Assim, a actina-G apresenta assimetria estrutural, ou seja, quando se polimerizam para formar a actina-F a parte anterior de um monômero combina com a parte posterior do outro, produzindo um filamento polarizado. É importante destacar que uma volta da hélice de actina-F tem 70 nm de comprimento e contém 13,5 unidades de actina-G.

Cada unidade actina-F está ligada a uma molécula de ADP e se estende em direções opostas a partir da linha Z, sobrepondo-se com as cadeias de miosina que se estendem a partir da linha M, em proporção duas vezes maior de cadeias de actina do que de miosina, formando um arranjo estrutural no qual há uma molécula de miosina para seis moléculas de actina.

A tropomiosina, por sua vez, é uma proteína filamentosa e delgada, com 40 nm de comprimento e peso molecular de 70 kD, sendo formada de duas cadeias polipeptídicas diferentes que se entrelaçam em forma de filamento fino, localizando-se no sulco que as duas cadeias de actina-F formam ao se enrolarem. Cada tropomiosina liga-se a sete monômeros de actina, estabilizando a actina-F, coordenando as mudanças conformacionais entre as subunidades de actina e, na ausência de cálcio, bloqueando o sítio de afinidade da actina onde a miosina se liga.

Associada à tropomiosina está a troponina, que é um complexo de três proteínas denominadas troponina T (Tn-T), troponina C (Tn-C) e troponina I (Tn-I). Essas proteínas modulam a interação entre actina e miosina. A Tn-T está envolvida na ligação do complexo troponina-tropomiosina à actina. Neste sentido, tem sido observado, através de proteólise, que esta fração protéica pode ser dividida em dois fragmentos denominados TnT1 e TnT2. A fração TnT1 pesa aproximadamente 26 kDa, formando uma extensão na estrutura da troponina; já a fração TnT2 pesa aproximadamente 13 kDa e contém a região terminal que se liga a Tn-C e Tn-I e, provavelmente, à porção globular final da troponina, garantindo a geometria e a estequiometria da molécula. A Tn-C é uma proteína miofibrilar que pesa aproximadamente 18 kDa, contém o sítio regulador de ligação do cálcio e controla a posição da tropomiosina na superfície de um filamento de actina através das subunidades Tn-T e Tn-I, quando o cálcio não está ligado aos sítios reguladores. A Tn-I pesa aproximadamente 18 kDa e inibe a ação do

filamento de actina em ativar a miosina ATPase e, assim, produzir força e movimento (ver Figura 9.4). Este conjunto protéico se liga à actina na relação de uma molécula para cada 400 Å de filamento fino ou sete nanômetros de actina, correspondendo ao comprimento da tropomiosina. O cálcio, ao se ligar à Tn-C, induz modificações na Tn-I que são traduzidas para a tropomiosina, deslocando-as do sítio de ligação, como será posteriormente discutido.

As extremidades de um filamento delgado estão associadas a uma proteína denominada **tropomodulina**, localizada na extremidade do filamento da actina e posicionada em direção ao centro do sarcômero, cuja função é participar do ajuste do comprimento do filamento fino. Outras proteínas também já detectadas são a **α-actinina** e a **Cap Z**, que ancoram o filamento de actina à linha Z e a protegem da polimerização na extremidade. Outras proteínas que compõem o sarcômero, bem como suas respectivas funções, podem ser conhecidas no Quadro 9.2.

Considerações sobre o disco Z

Um sarcômero é o conjunto delimitado por 2 discos Z, que são sistemas que atuam fixando as extremidades dos filamentos de actina. Apresentam ainda a proteína denominada Cap Z que, além de desempenhar o papel de reguladora do comprimento, auxilia na fixação das extremidades do filamento fino, e a α-actinina, que potencializa a interligação dos filamentos delgados na banda I e, ao mesmo tempo, organiza o feixe de filamentos.

Relações funcionais entre sarcolema e túbulos T

O sarcolema é uma membrana recoberta por material fibrilar composta de glicoproteínas, mucopolissacarídeos e lâmina basal. Ele tem a função de separar o espaço extracelular do mioplasma, que contém o apa-

Quadro 9.2 Proteínas identificadas no sarcômero	
Proteína	Função
Actina	Proteína globular que interage com a miosina durante o processo excitação/contração.
Tropomiosina	Proteína que atua na transição da mudança conformacional associada à troponina, controlando o estado de contração ou relaxamento.
Troponina	Proteína ligante de cálcio que desloca a tropomiosina dos sítios de ligação nos monômeros, permitindo a interação actina-miosina.
Miosina	Proteína de elevado peso molecular que apresenta alta afinidade e interação com a actina durante o processo excitação/contração.
Nebulina	Localizada próximo à actina, atua regulando o posicionamento do filamento de actina.
Proteína C	Participa da regulação do número de filamentos de miosina.
Proteína M	Determina uma organização regular dos filamentos de miosina.
Miomesina	É responsável pelo ponto de ancoragem da proteína titina.
Creatina quinase muscular M-CK	Determina a formação de ATP a partir da fosfocreatina e fica localizada próximo à meromiosina pesada.
α-actinina	É responsável pela organização espacial dos filamentos de actina.
β-actinina	
Desmina	Participa da conexão de linhas Z de sarcômeros adjacentes.
Titina	Filamento elástico responsável por manter o filamento espesso centralizado entre duas linhas Z durante a contração.

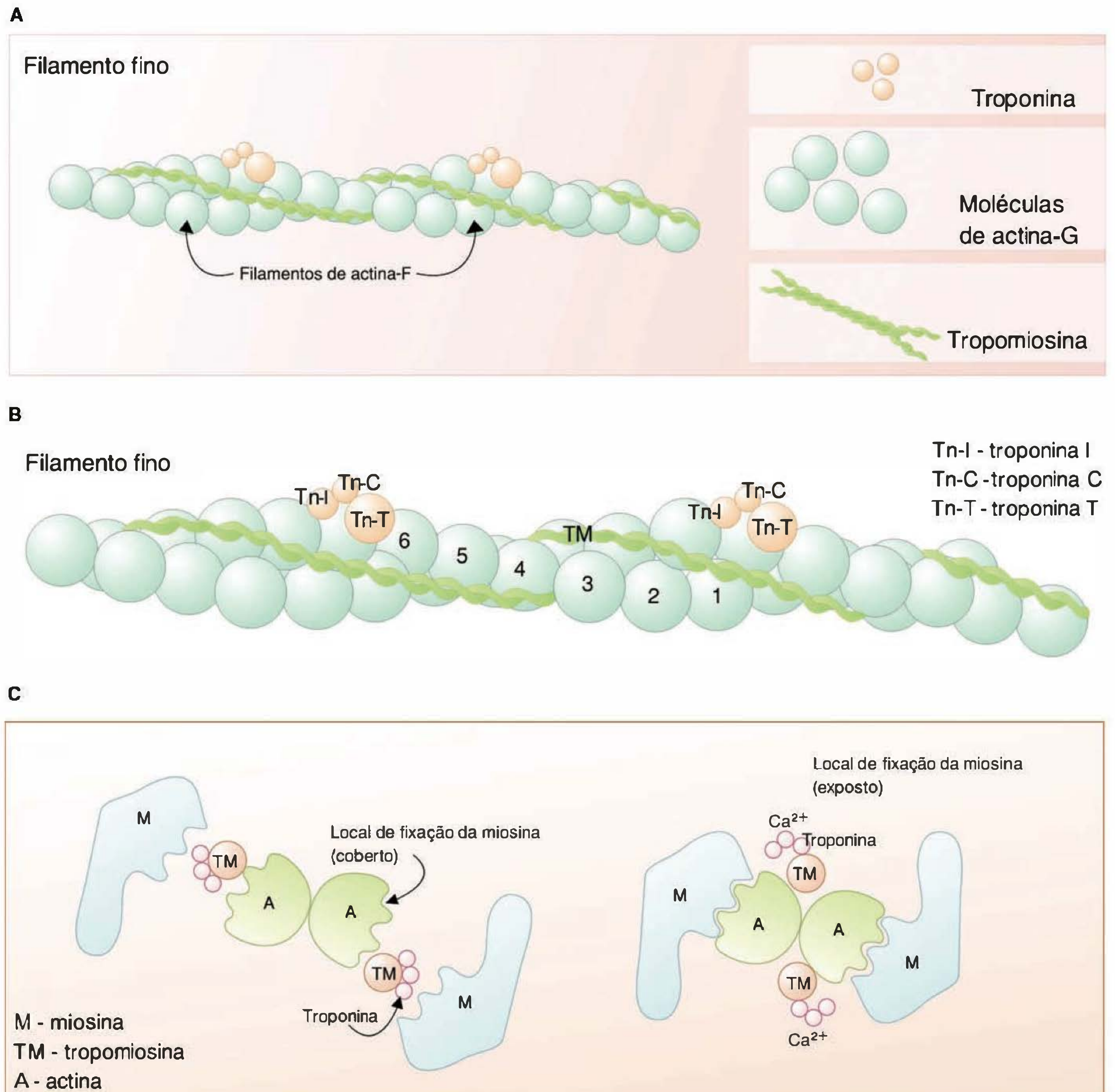


Fig. 9.4 Estrutura do filamento de actina. Em **A** observa-se que os monômeros de actina (G) estão organizados na forma de filamentos em α -hélice (actina-F) contendo um duplo filamento de tropomiosina sobreposto. Cada molécula de tropomiosina apresenta uma troponina (T, C, I) ligada, inter-relacionada com os monômeros de actina-F (**B**). Em **C** pode-se observar que, quando a tropomiosina cobre o local de fixação, impossibilita a fixação da cabeça da miosina. Por outro lado, quando o cálcio se liga à troponina, ocorre o deslocamento da tropomiosina, afastando-a do local de fixação e, com isto, permitindo a interação miosina-actina.

relho contrátil. O sarcolema apresenta invaginações que se direcionam a regiões mais profundas no interior da fibra, sendo formadoras dos **túbulos transversos**, também denominados **túbulos T**. Estes, apesar de sua área relativamente grande, constituem apenas 0,1-0,5% do volume celular.

O **sistema T** se origina na superfície da fibra muscular, formando túbulos que se aprofundam transversalmente aos eixos dos filamentos. O lúmen desses túbulos fica próximo das junções entre os sarcômeros e eles contêm, internamente, líquido extracelular. Sendo uma porção isolada do meio intracelular da fibra, os túbulos ficam localizados

nas porções de transição entre as bandas A e I ou a cada linha Z.

A integração entre a membrana do túbulo T e a membrana plasmática permite ativação rápida de todas as regiões da fibra muscular, de forma que sinais elétricos propagados no sarcolemma são transferidos para o túbulo transversal, propagando-se rapidamente.

Outro sistema associado ao fenômeno da contração é o **retículo sarcoplasmático**, que é o principal reservatório de cálcio do músculo e consiste em um sistema tubular localizado longitudinalmente em relação às miofibrilas, envolvendo-as como uma rede tubular enovelada com anastomose central e dilatação nas extremidades, formando, com isto, cisternas terminais por onde ocorre a liberação ou captação do cálcio, tendo assim função tanto na contração quanto no relaxamento.

Não há comunicação direta entre o retículo sarcoplasmático e os túbulos T, havendo somente um contato íntimo que ocorre através de cisternas terminais, ou seja, há uma fenda de aproximadamente 15 nm de largura entre as estruturas. O contato com o túbulo forma par em ambos os lados das membranas, constituindo, assim, um arranjo denominado **tríade**. Deste modo, a tríade é composta de um túbulo T tendo, de cada lado, uma cisterna terminal que pertence à extremidade do retículo sarcoplasmático. A

tríade é o local onde os potenciais de ação são integrados a mecanismos internos que são responsáveis pela geração de força em um processo denominado **acoplamento-excitação-contração**.

A membrana do retículo sarcoplasmático (RS) é altamente especializada. Seu componente protéico consiste, essencialmente, em bombas de Ca^{2+} nas imediações das miofibrilas e canais de cálcio adjacentes à membrana do túbulo T. Os canais de Ca^{2+} na membrana do RS têm a função de permitir a liberação de cálcio em direção aos filamentos contráteis, e são denominados **receptores de rianodina** ou RyR, devido à alta afinidade pelo alcalóide vegetal que ativa este canal. Na estrutura molecular do RyR observa-se a configuração homotetrâmera composta de quatro unidades polipeptídicas formando o seu domínio citoplasmático e compondo a base do canal. O RyR possui ainda um domínio menor transmembrânico que forma o canal do RyR – sítio onde a rianodina ou o cálcio se ligam (Figura 9.5). No músculo esquelético também se observa, junto ao RyR, uma proteína denominada triadina, que interage com o canal e participa efetivamente do sistema acoplamento-excitação-contração.

O receptor de rianodina interage com uma proteína denominada **receptor de diidropiridina** (RDHP), presente

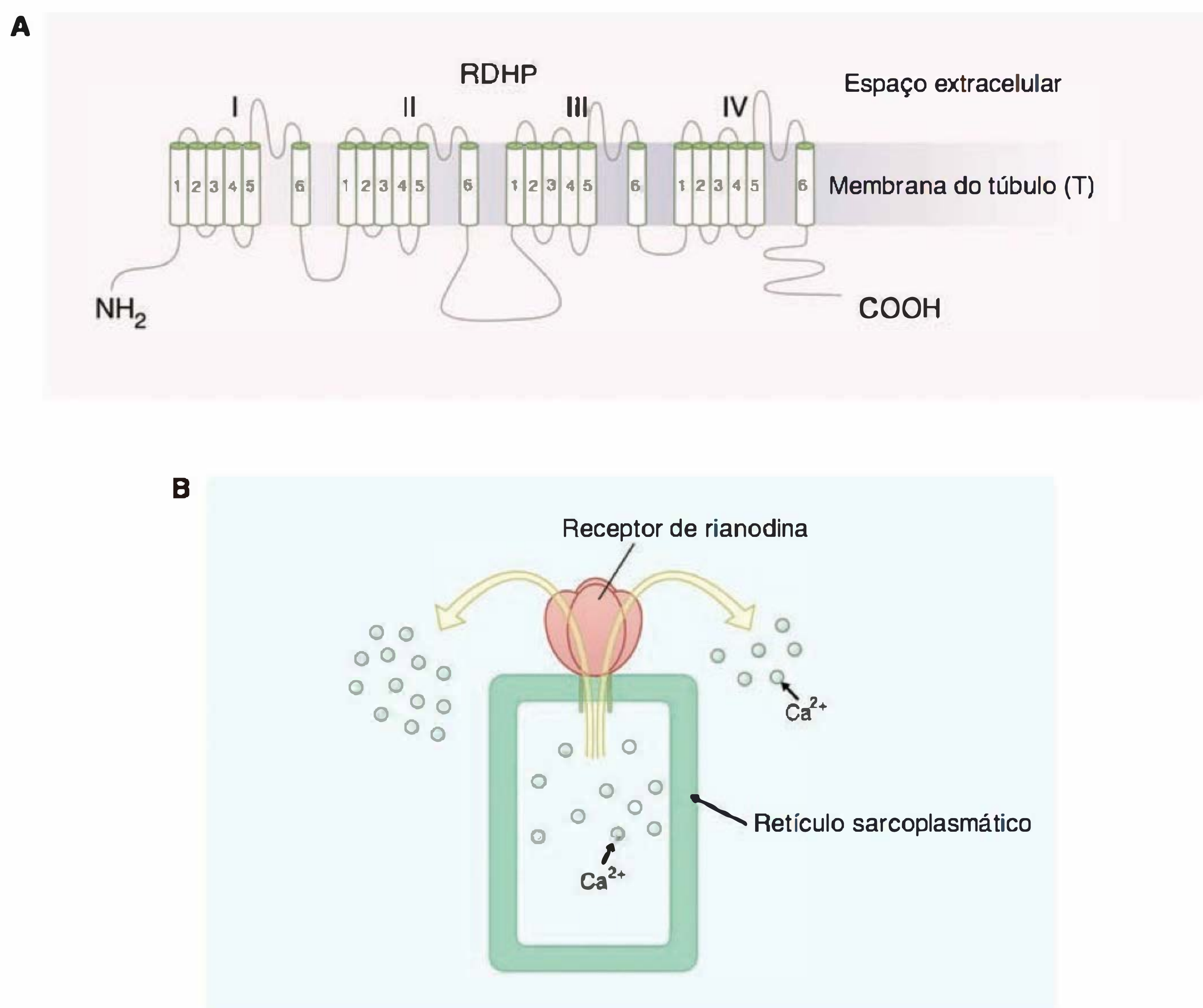


Fig. 9.5 No esquema observam-se as relações funcionais entre o receptor de diidropiridina (RDHP) presente na membrana do túbulo T (A) e o receptor de rianodina (B), que é uma proteína formadora de canal de cálcio inserida na membrana do retículo sarcoplasmático, permitindo a saída de cálcio em direção ao citossol.

no túbulo T, que é um canal de cálcio dependente de voltagem constituído de cinco subunidades, existindo em uma delas um sensor que pode ser bloqueado por substâncias da família das diidropiridinas.

O receptor de diidropiridina fica localizado em uma posição oposta ao homotetrâmero do RyR. Assim, quando o potencial de ação se propaga pela membrana do túbulo T ocorrem mudanças conformacionais no RDHP. A liberação de cálcio da cisterna terminal decorre da interação entre as proteínas e o RyR que é ativado (aberto), liberando cálcio no mioplasma.

Outra porção ligada ao componente protéico das membranas do retículo sarcoplasmático é a **bomba de Ca^{2+}** , também denominada **SERCA** (do inglês *sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium ATPase*) ou, ainda, Ca^{2+} -ATPase. As SERCAs são codificadas em três genes que formam cinco isoformas de SERCA, ou seja, SERCA 1a e 1b, que são as principais isoformas do músculo esquelético, SERCA 2a, que é a isoforma predominante no músculo cardíaco e nas fibras musculares de contração lenta, e SERCA 3, que está presente em células musculares e não-musculares. Estão representadas no Quadro 9.3 as isoformas de SERCA já identificadas, bem como sua ação.

De maneira geral, a função da SERCA é transportar ativamente o cálcio do líquido intracelular da fibra muscular em direção ao interior do retículo sarcoplasmático, mantendo o Ca^{2+} em uma baixa concentração citoplasmática de repouso, aproximadamente 10^{-7} mol/L, o que permite a manutenção do estado relaxado da fibra. No interior do retículo sarcoplasmático há duas proteínas denominadas **fosfolambam** e **calsequestrina**, que são encontradas próximo às cisternas laterais e têm alta afinidade de ligação ao cálcio, obedecendo à proporção de 43 moléculas de Ca^{2+} para cada molécula protéica. Estas proteínas, ao se ligarem ao cálcio, favorecem a manutenção de uma baixa concentração de cálcio livre no retículo sarcoplasmático, reduzindo o trabalho da bomba de Ca^{2+} , armazenando assim o cátion no interior do mesmo.

As bombas de Ca^{2+} têm maior afinidade por este íon do que a troponina, transportando 2 mols de Ca^{2+} para cada mol de ATP hidrolisado, mantendo assim a concentração mioplasmática de repouso.

No músculo em repouso (relaxado), a concentração de Ca^{2+} é muito baixa, estando a contração vinculada à liberação do Ca^{2+} para o mioplasma, enquanto o relaxamento decorre da remoção do Ca^{2+} . A manutenção da eficiência do sistema depende da integridade de diferentes fatores, como a junção mioneural através da placa motora, o sarcolema como região de propagação do potencial de ação, o

sistema de túbulos T, que é a região de condução do sinal elétrico do sarcolema em direção ao interior das miofibrilas, além do retículo sarcoplasmático, que é o sistema armazenador do íon.

Junção neuromuscular

A contração muscular esquelética depende do controle neural exercido pelo motoneurônio. O conjunto de fibras musculares inervadas por uma única fibra motora é denominado **unidade motora** (unidade básica da atividade motora) (Figura 9.6).

Cada fibra nervosa motora que emerge da medula espinal inerva, portanto, várias fibras musculares. Observa-se que o número de fibras musculares inervadas por uma única fibra nervosa é variável, dependendo do tipo de músculo. Mais precisamente, músculos que respondem rapidamente e com controle preciso possuem poucas fibras musculares em cada unidade motora. Por outro lado, músculos que não requerem um grau de controle fino podem apresentar centenas de fibras musculares em uma única unidade motora.

Os motoneurônios diferenciam-se em três tipos. Os motoneurônios **alfa** apresentam corpo celular de tamanho médio ou grande e extensas ramificações dendríticas, sendo que os axônios emergem através das raízes ventrais medulares e se integram aos nervos, até chegarem aos músculos, inervando-os e controlando a contratilidade celular. Os motoneurônios **gama** apresentam corpo celular e árvore dendrítica pequenos e inervam fibras modificadas especializadas na monitorização do comportamento muscular, não influenciando a contração, mas participando de um sistema de controle indireto. Os motoneurônios **beta** e seus axônios bifurcam-se em ramos que inervam as fibras, exercendo ação intermediária.

Quando uma unidade motora está controlando um número muito grande de fibras musculares diz-se que a razão de inervação é baixa, ou seja, a razão de inervação de uma unidade motora é o inverso do número de fibras musculares.

Assim, podemos considerar dois aspectos: (1) a razão de inervação reflete a função do músculo e de suas unidades motoras; e (2) o tipo de unidade motora predominante em cada músculo se correlaciona com a sua função. Estudos neurofisiológicos em que motoneurônios foram estimulados eletricamente permitiram diferenciar três tipos de unidades motoras de acordo com a velocidade de contração das fibras musculares por eles inervados: **unidades lentas (L)**, **rápidas fatigáveis (RF)** e **rápidas resistentes à fadiga (RRF)**.

Quadro 9.3 Isoformas das SERCAs (bombas de Ca^{2+})		
Isoformas	Tecido	Ação
1a e 1b	Fibras musculares rápidas e lentas	Grande velocidade de transferência e alta afinidade pelo cálcio
2a	Fibras musculares lentas e fibras cardíacas	Grande velocidade de transferência e alta afinidade pelo cálcio
2b	Músculo liso e células do sistema imunológico	Baixa velocidade de transporte de cálcio
3	Endotélios, epitélios, plaquetas e leucócitos	Baixa afinidade pelo cálcio

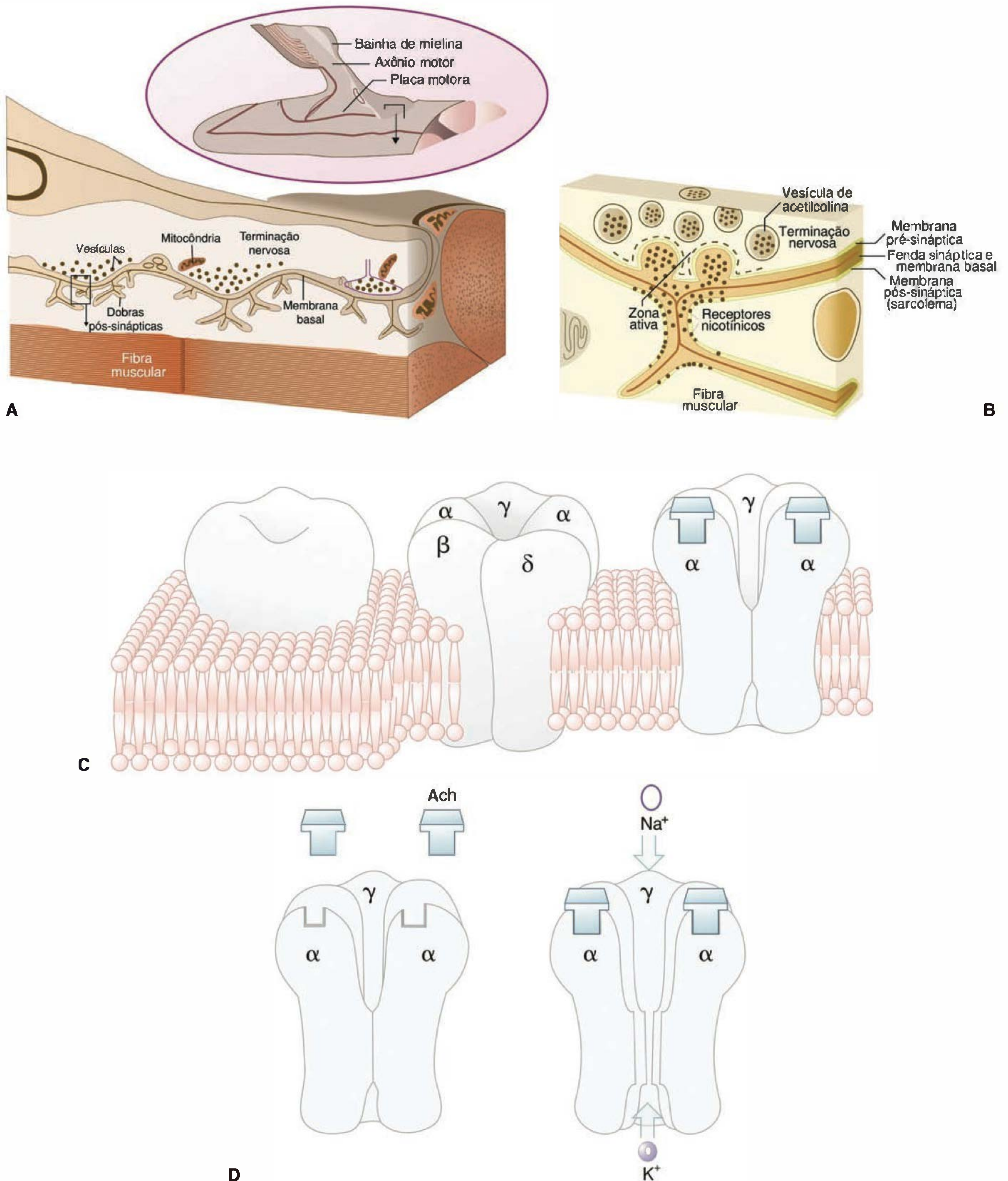


Fig. 9.6 Junção neuromuscular. Em **A** observam-se a estrutura da junção e a placa motora. Sua morfologia é semelhante à das sinapses químicas, onde podemos observar o terminal de um neurônio motor, a fenda sináptica e a região de contato com a fibra muscular (placa motora) (**A**). O terminal motor abriga vesículas contendo o neurotransmissor acetilcolina que interage com receptores colinérgicos do tipo nicotínico (**B**). Estes receptores são formados de cinco subunidades protéicas, sendo duas idênticas e denominadas alfa, onde encontramos os sítios de ativação do receptor (**C**). Uma vez ativados pela ligação de duas moléculas de acetilcolina forma-se um canal iônico não-seletivo que permite o influxo de Na^+ e o efluxo de K^+ (**D**).

Tipos de fibras musculares

Há diferentes tipos de fibras musculares com características próprias sendo que, algumas vezes, a variação ocorre dentro do próprio músculo. A variabilidade morfológica das fibras tem relação direta com a função. As fibras musculares são basicamente classificadas em: **fibras vermelhas** ou L, especializadas em contrações lentas e sustentadas, sendo mais resistentes à fadiga; o segundo tipo é composto de **fibras brancas** ou R que, ao contrário das vermelhas, são especializadas em contrações rápidas, fortes e transitórias, porém, são mais facilmente fatigáveis; por fim, as **fibras intermediárias**, que possuem características mistas.

As características fisiológicas dos diferentes tipos de fibras estão no Quadro 9.4.

A célula muscular é estimulada pelo motoneurônio associado, através de uma formação especializada denominada **junção neuromuscular** ou **junção mioneural**. A junção

neuromuscular é uma sinapse química e representa o elo estrutura/função que neste tipo de comunicação envolve um ciclo de conversão do impulso de natureza elétrica em mensagem química, representado por neurotransmissão, e depois novamente em impulso elétrico propagado na célula pós-sináptica.

Nas proximidades da fibra de um músculo estriado esquelético, a fibra nervosa motora mielinizada se ramifica em um número variável de terminais, conectando-se ao sarcolema e, assim, formando uma região especializada de contato denominada **placa motora**.

No terminal sináptico do neurônio encontram-se numerosas mitocôndrias e vesículas contendo o neurotransmissor acetilcolina (Ach). Quando o impulso nervoso atinge o terminal neural da junção neuromuscular, canais de cálcio voltagem-sensíveis são ativados, elevando a concentração de Ca²⁺ no interior do terminal e provocando o desloca-

Quadro 9.4 Características fisiológicas dos diferentes tipos de fibras musculares			
Tipos de Fibras	Tipo I (L)	Tipo IIb (R)	Tipo IIa (Intermediária)
<i>Aspectos neurais</i>			
Tamanho do motoneurônio	pequeno	grande	médio
Limiar de recrutamento	baixo	elevado	elevado
Velocidade de condução da inervação motora	lenta	rápida	rápida
Limiar de excitabilidade	baixo	elevado	médio
Inervação (diâmetro do axônios)	pequeno	grande	médio
Frequência de disparo	baixa	elevada	média
<i>Aspectos estruturais</i>			
Diâmetro das fibras	pequeno	grande	grande
Quantidade de mitocôndrias	muita	pouca	intermediária
Densidade de mitocôndrias	elevada	elevada	baixa
Grau de vascularização	elevado	pequeno	intermediário
Conteúdo de mioglobina	elevado	baixo	médio
<i>Substratos energéticos</i>			
Reserva de fosfocreatina	baixa	elevada	alta
Conteúdo de glicogênio	baixo	elevado	intermediário
Reserva de triacilgliceróis	baixa	elevada	elevada
<i>Aspectos enzimáticos</i>			
Atividade da miosina ATPase	baixa	elevada	elevada
Atividade de enzimas glicolíticas	baixa	elevada	elevada
Atividade de enzimas oxidativas	elevada	baixa	baixa
<i>Aspectos funcionais</i>			
Tempo de contração	longo	curto	intermediário
Tempo de relaxamento	longo	curto	curto
Força contrátil	baixa	elevada	média
Velocidade de contração	lenta	rápida	rápida
Cor	vermelha	branca	intermediária
Resistência à fadiga	elevada	baixa	baixa
Perfil metabólico	aeróbio	anaeróbio	ambos
Força contrátil	pequena	grande	média
Elasticidade	baixa	elevada	elevada

mento de vesículas de acetilcolina em direção à membrana pré-sináptica, sua fusão com a membrana pré-sináptica e a ruptura das vesículas com a liberação da acetilcolina na fenda sináptica.

Os **receptores de Ach** localizados na membrana da célula muscular são do tipo nicotínico. Este receptor tem peso molecular de 250-270 kDa, sendo formado por cinco subunidades distintas (pentâmero). Esses receptores nicotínicos apresentam segmentos em hélice atravessando a membrana (M1 a M4). As cinco subunidades encontram-se regularmente ordenadas ao redor do poro central, que é formado pelas hélices M2, representando uma estrutura com simetria pentagonal. Cada molécula tem um diâmetro de aproximadamente 9 nm, divididos em 6 nm direcionados à região de contato sináptico e 3 nm em direção ao citossol. O poro central tem um diâmetro de aproximadamente 2,5 nm formando o canal catiônico, que se estreita no centro do poro até 0,65-0,8 nm, que é suficiente para permitir a passagem de Na^+ e K^+ hidratados.

Morfologicamente, o receptor de Ach é um conjunto protéico contendo cinco subunidades transmembrânicas protéicas organizadas, formando um poro central, e assim denominadas: subunidade beta, subunidade gama, subunidade delta e duas subunidades alfa, que contêm os sítios de ligação para acetilcolina [$(\alpha)_2\beta\gamma\delta$]. O receptor nicotínico é pouco seletivo entre cátions, visto que quando ativado permite a entrada de sódio e cálcio, concomitante à saída de potássio, resultando na despolarização da membrana pós-sináptica e geração de um potencial de ação como descrito na Figura 9.6.

O conteúdo de uma única vesícula sináptica colinérgica é denominado **quantum** e produz uma pequena despolarização (menor variação possível do potencial de ação e atinge a voltagem de 0,4 mV) da membrana pós-sináptica, denominada **potencial miniatura da placa motora** (PMPM ou MEPP, *miniature end-plate potential*). Quando há uma intensa liberação de acetilcolina pelo terminal do neurônio motor ativam-se simultaneamente milhares de receptores nicotínicos, formando milhares de minipotenciais, os quais são somados, gerando despolarização da membrana suficientemente intensa para desencadear a formação do potencial de placa motora (PPM), que atinge a voltagem de 50 mV, e migração do potencial de ação pela fibra muscular.

O potencial de ação gerado na placa motora se espalha rapidamente pelo sarcolema, atingindo o interior da fibra via túbulos T e chegando até a tríade. A membrana dos túbulos T possui canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (tipo L) que são ativados pela corrente despolarizante. Esses canais tipo L ficam justapostos a um tipo de canal de cálcio denominado **receptor de rianodina** (RyR) localizado na membrana do retículo sarcoplasmático. Uma vez ativados os canais L, os canais RyR também são ativados, causando a liberação do cálcio retido no retículo sarcoplasmático para o interior dos sarcômeros, seguindo o gradiente químico do íon e permitindo a contração das miofibrilas (Figura 9.7).

A fibra relaxada apresenta concentrações citossólicas de cálcio de aproximadamente 10^{-7} mol/L. À medida que a concentração de $[\text{Ca}^{2+}]$ torna-se elevada, o sistema contrátil desenvolve tensão até o ponto máximo. Isto ocorre quando a concentração de cálcio atinge 10^{-5} mol/L, saturando o

Quadro 9.5 Myasthenia gravis

A *myasthenia gravis* é uma doença auto-imune causada pela produção de anticorpos contra os receptores de acetilcolina no sarcolema das junções nas placas motoras. Os anticorpos se ligam aos receptores nicotínicos, impedindo a sua interação com a acetilcolina liberada e, portanto, a despolarização que viria em seguida. Os pacientes desenvolvem fraqueza muscular intensa que se manifesta por fadiga, incapacidade de erguer os braços, incapacidade de manter uma postura ereta da cabeça e queda das pálpebras. O tratamento é realizado pela administração de medicamentos (anticolinesterásicos) que inibem a acetilcolinesterase. Dessa forma, potencializa-se a ação da acetilcolina liberada, pois permite-se que esta se ligue aos receptores não bloqueados por anticorpos.

aparelho contrátil e atingindo a força máxima gerada pelas proteínas contráteis.

BASE MOLECULAR DA CONTRAÇÃO

O processo contrátil fundamenta-se na teoria dos filamentos deslizantes que consiste na interação cíclica entre as cabeças de miosina com a actina associada à hidrólise do ATP, gerando a força que causa o deslizamento dos filamentos de actina sobre os de miosina.

O sistema acoplamento-excitação-contração tem início com a propagação do potencial da ação gerado na placa motora, na superfície do sarcolema, sendo conduzido para o interior da fibra através do túbulo T. O potencial de ação é transmitido do túbulo T para a membrana do retículo sarcoplasmático, onde há receptores de rianodina (RyR₁) que, como mencionado, são canais de cálcio do retículo sarcoplasmático ativados pela onda elétrica despolarizante que migra pelo túbulo T, dando início à liberação de cálcio. É importante ressaltar que há uma íntima relação entre os RyR₁ e os **receptores de diidropiridina** (RDHP), que são **sensores de voltagem**. A onda elétrica no túbulo T é detectada pelos RDHP que ativam os RyR via interação proteína/proteína. Assim, os RDHP abrem os RyR₁ (ver Figuras 9.5 e 9.7).

A concentração de cálcio exerce grande influência sobre a tensão desenvolvida pelo músculo. Experimentos *in vitro* foram realizados colocando-se em um tubo de ensaio actina, miosina e ATP e foi observada a interação entre os filamentos independente da concentração de cálcio no meio, ou seja, ocorre na presença de alta ou baixa concentração de cálcio. Esta interação é denominada **superprecipitação**, gerando um comportamento equivalente à contração muscular. Quando a tropomiosina e o conjunto troponina (C, I e T) foram adicionados ao meio, o sistema foi inativado, cessando a interação entre os filamentos.

INTEGRAÇÃO FUNCIONAL

Quando o músculo está relaxado, o complexo troponina-tropomiosina cobre fisicamente os sítios ativos da actina,

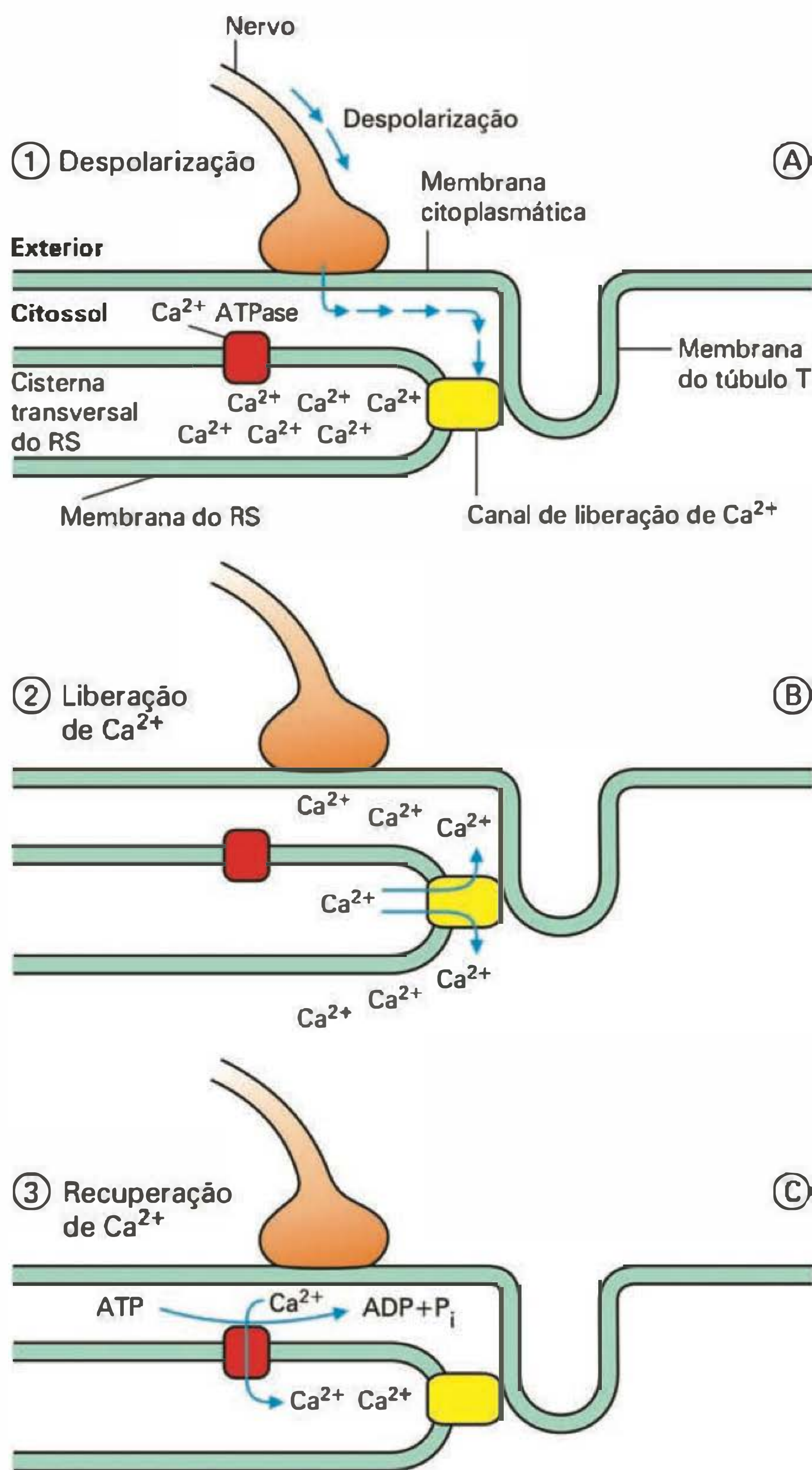


Fig. 9.7 Sistema de liberação e recaptção de cálcio pelo retículo sarcoplasmático (A). Após despolarização da placa motora ocorre migração da corrente elétrica através da membrana do túbulo T ativando canais de cálcio dependentes de voltagem, promovendo, com isto, a liberação do cátion dos reservatórios (B). Quando cessam os potenciais de ação, bombas de cálcio ATPase (SERCA) promovem o retorno do cálcio ao retículo sarcoplasmático, restabelecendo uma baixa concentração citossólica (C).

bloqueando a interação entre os filamentos de actina e miosina. Quando a concentração de cálcio intracelular se eleva, o cálcio liga-se à troponina C, modificando o complexo troponina-tropomiosina e promovendo o deslocamento da tropomiosina, liberando o bloqueio do sítio ativo da actina e permitindo a interação entre os filamentos.

O cálcio eleva a velocidade dos ciclos formados pelas pontes cruzadas, modificando a constante que descreve a condição em que as pontes cruzadas não estão gerando

força (ligação fraca entre actina e miosina com um segundo estágio de forte interação entre os filamentos gerando força). Assim, o cálcio está envolvido em mecanismos distintos e inter-relacionados que participam da contração da musculatura esquelética. Um deles, que é o mais clássico, é o modelo do **bloqueio estereoespecífico** que faz referência ao cálcio como agente liberador de uma inibição ou de bloqueio preexistente pelos miofilamentos reguladores. O segundo mecanismo se refere ao cálcio como agente que modifica a cinética das pontes cruzadas, atuando sobre pontes já ligadas fracamente à actina, potencializando uma ação contrátil já iniciada.

O CICLO DAS PONTES TRANSVERSAIS

A ponte transversa se refere à ligação e ao tracionamento do filamento fino que desliza sobre o grosso, gira no seu eixo deslizando e ligando-se novamente em outro ponto do filamento fino. As pontes transversas das metades opostas do sarcômero giram em direções opostas, aproximando-se do centro.

Um único ciclo de ligação rotação/deslizamento produz um movimento dos filamentos de 100 Å. Assim, as pontes cruzadas realizam vários ciclos durante a contração, podendo encurtar mais de 50% do seu comprimento em repouso. Portanto, há um estágio de transição caracterizado pela não-geração de força com uma fraca ligação actina-miosina e logo no estágio seguinte, a ligação actina-miosina torna-se forte, havendo geração de força.

O filamento de miosina (localizado na faixa A) do sarcômero fica cercado por seis filamentos de actina, apresentando-se tridimensionalmente em um arranjo contendo 100 moléculas de miosina, cada qual com duas cabeças, 50 delas voltadas para uma direção, enquanto as outras 50 estão na direção oposta. Uma vez que a cabeça é móvel, na presença de ATP, há liberação de energia, permitindo a fixação nos sítios ativos da actina. Esta interação é a ponte cruzada (Figura 9.8).

FASES DO CICLO ATIVAÇÃO-CONTRAÇÃO-RELAXAMENTO MUSCULAR NA DINÂMICA CONTRÁTIL DO MÚSCULO

Fase 1 – Neurônio motor

- Chegada do potencial de ação ao terminal
- Despolarização pré-sináptica
- Elevação do Ca^{2+} no terminal neural
- Deslocamento das vesículas sinápticas
- Exocitose da acetilcolina

Fase 2 – Placa motora

- Ligação da acetilcolina ao receptor nicotínico
- Elevação da condutância iônica
- Despolarização da placa motora

Fase 3 – Sarcolema

- Propagação do potencial de ação pelo sarcolema
- Propagação do potencial de ação pelo túbulo T
- Ativação dos canais de cálcio dependentes de voltagem

Fase 4 – Retículo sarcoplasmático

- Ativação dos receptores de rianodina (canais de Ca^{2+})
- Liberação de cálcio pelas cisternas do retículo endoplasmático (RS)
- Aumento do Ca^{2+} nos miofilamentos

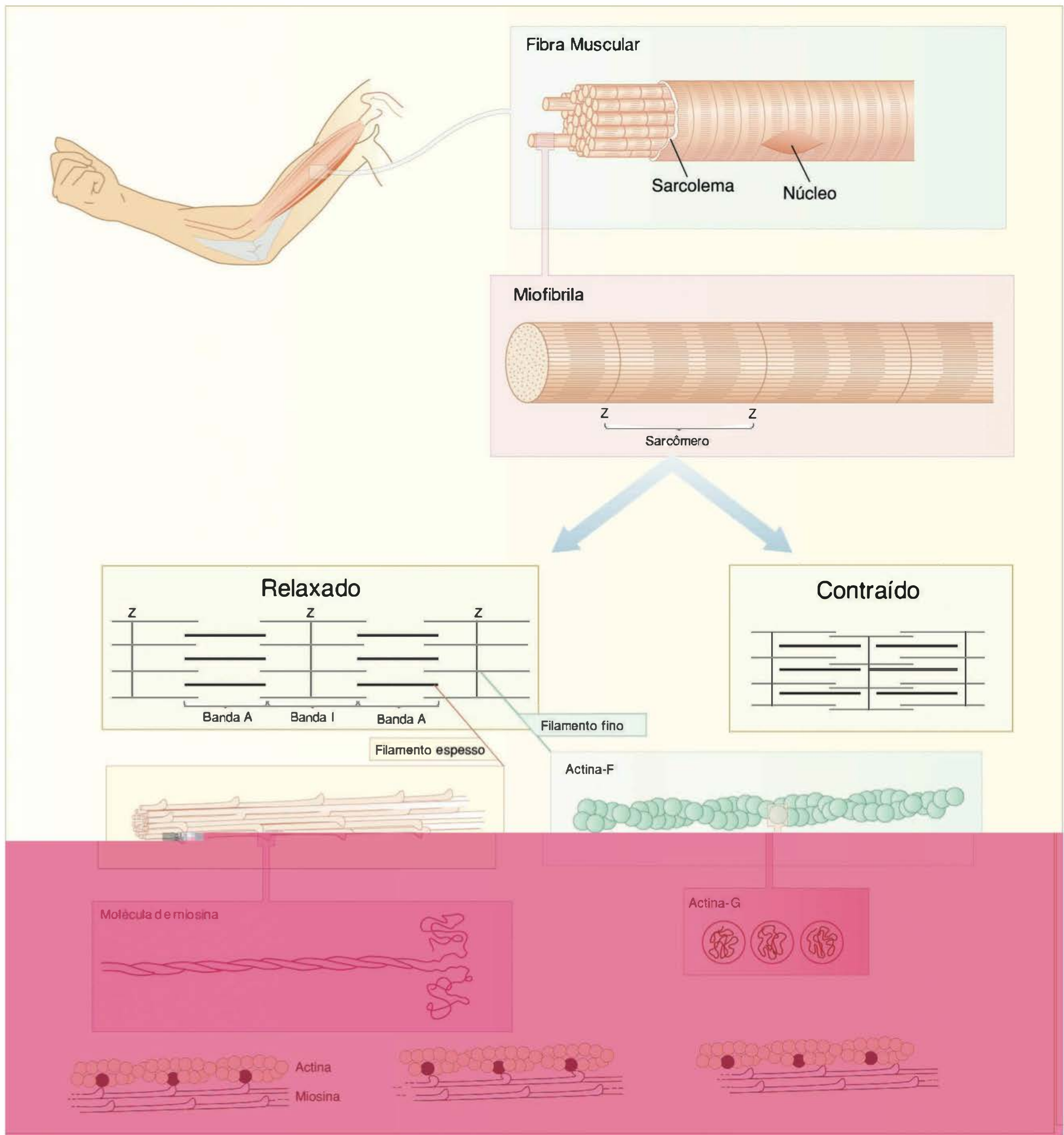


Fig. 9.8 Organização estrutural durante a interação dos filamentos de actina e miosina no sarcômero. Observa-se que o encurtamento do sarcômero é decorrente da interdigitação dos filamentos, assim, uma vez que os sarcômeros estão dispostos em série, há encurtamento das miofibrilas, das fibras e do músculo, respectivamente.

Fase 5 – Miofilamentos

- Ligação do cálcio à troponina C (Tn-C)
- Mudança conformacional transmitida da Tn-C para a tropomiosina
- Exposição dos sítios ativos da molécula de actina
- Interação do segmento S1 da miosina com os sítios da actina

Fase 6 – Complexo ativo

- Formação de um complexo ativo actina-miosina

- Hidrólise do ATP gerando o movimento contrátil pelo deslocamento do segmento S1 da miosina em direção ao centro do sarcômero
- Arrastamento da actina

Ativação-contração

- A)** O complexo ativo actina-miosina continua ligado após a hidrólise do ATP

- B) Uma nova molécula de ATP liga-se ao segmento S1, desligando o complexo
- C) A porção globular da miosina retorna à condição de repouso, ocupando o ângulo original
- D) Com a hidrólise do ATP o complexo actina-miosina novamente se forma, reiniciando a sequência.

Assim, enquanto a concentração de cálcio estiver elevada na região dos miofilamentos, há interação entre os miofilamentos e o ciclo se repete até a contração total, reduzindo o tamanho dos sarcômeros em série.

Dinâmica de relaxamento

1. O processo de relaxamento começa quando o estímulo neural cessa.
2. O sarcolema e o túbulo T retomam o potencial elétrico de repouso.
3. A corrente elétrica inativada não migra mais pelo retículo sarcoplasmático.
4. As SERCAs transferem rapidamente o cálcio de volta ao retículo sarcoplasmático.
5. Concomitantemente ao movimento iônico há redução na disponibilidade íons cálcio, que se desligam da troponina.
6. A tropomiosina volta a se posicionar sobre os sítios ativos da actina.
7. A interação actina-miosina fica impedida, promovendo o relaxamento muscular.

Durante a contração, os filamentos de miosina tracionam os filamentos de actina de cada lado do sarcômero, direcionando-os ao centro e, assim, a ação combinada das pontes cruzadas promove a geração de força.

Antes da cabeça da miosina se ligar à actina, uma molécula de ATP é hidrolisada a ADP + fósforo inorgânico (Pi), os quais permanecem ligados à cabeça da miosina, formando um complexo miosina-ADP. Este é considerado uma estrutura rica em energia, apresentando alta afinidade ao ligar-se aos sítios actínicos expostos na presença de cálcio.

Há vários pontos de interação entre as proteínas, seguindo fases bem determinadas:

1. Fixação de sítios de iniciação da miosina com um de iniciação da actina.
2. A energia proveniente da hidrólise do ATP é transformada em energia mecânica pela fixação de partes com afinidades cada vez maiores e sequencialmente posicionadas.
3. A fixação sequencial promove a rotação na cabeça da miosina, gerando tensão entre os filamentos.
4. Durante a geração de força, ADP + Pi são liberados da cabeça da miosina.
5. No final da geração de força, a cabeça miosínica está fixada ao filamento de actina sob a forma de actinomiosina, que é um estado no qual os filamentos de actina e miosina não podem deslizar uns sobre os outros.
6. Nesta etapa ocorre a ligação de uma nova molécula de ATP à cabeça da miosina e o complexo actina-miosina dissocia-se, produzindo um complexo miosina-ATP, que volta à condição inicial.
7. A molécula de ATP é hidrolisada a ADP + Pi, regenerando o estado rico em energia e propiciando um

novo ciclo de interligação (a velocidade da hidrólise do ATP controla a velocidade do ciclo, sendo designada ação ATPase da miosina).

Energética da contração muscular

No músculo esquelético em repouso, a maior parte do ATP é utilizada pela bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, mantendo os gradientes de concentração iônica através do sarcolema. No entanto, frente a um repentino aumento na atividade contrátil, há elevação no consumo de ATP pelas bombas, no intuito de compensar o movimento iônico gerado pela propagação do potencial de ação, no processo de mobilização do cálcio e, principalmente, nas pontes cruzadas ativas.

Considerando-se que diferentes processos necessitam da constante disponibilidade de ATP, com destaque na ativação da dinâmica contrátil, nas pontes cruzadas permitindo a conexão e a desconexão do complexo actina-miosina, na modulação do tracionamento dos filamentos, no bombeamento de cálcio do sarcoplasma para o retículo sarcoplasmático ou, ainda, no processo ativo de bombeamento de Na^+ e K^+ através da membrana da fibra, mantendo o equilíbrio iônico apropriado para a propagação do sinal elétrico, torna-se essencial rapidez na recomposição e disponibilidade deste composto, dando suporte para que os processos sejam eficientes.

Neste sentido, sabe-se que a concentração de ATP na fibra é de aproximadamente 5 mM, sendo suficiente somente para alguns segundos de contração. Por outro lado, em condições que necessitam de energia rapidamente, as fibras musculares dependem das reservas de ATP e de uma reserva adicional de **fosfocreatina** (molécula que apresenta uma ligação fosfato de alta energia), sendo a fonte primária nos segundos que antecedem o aporte dado pela ativação plena da glicogenólise que gera glicose-6-fosfato para ser metabolizada e produzir ATP.

A formação de fosfocreatina ocorre da seguinte maneira: creatina + ATP \rightarrow ADP + fosfocreatina. No músculo, a quantidade de fosfocreatina é aproximadamente cinco vezes maior que a quantidade de ATP, porém, mesmo considerando o conteúdo de ambos, fosfocreatina e ATP, a manutenção da atividade contrátil é suficientemente mantida somente por poucos segundos.

O ATP é reconstituído também pela ação da enzima adenilato quinase (AC) de acordo com a reação



Uma outra fonte de ATP provém da glicose plasmática que é constantemente captada pelo tecido muscular através de difusão facilitada realizada por transportadores específicos encontrados na membrana das fibras musculares e denominados GLUT4 (transportador de glicose; *glucose transporter*). Assim, a hexose pode ser oxidada até formar o ácido pirúvico ou direcionada ao glicogênio (polímero de glicose mobilizado de acordo com as necessidades teciduais). Na presença de aporte suficiente de O_2 , o ácido pirúvico entra no ciclo do ácido cítrico, sendo metabolizado até a formação de gás carbônico e água, processo denominado **glicólise aeróbia**. Por outro lado, se o suprimento de O_2 for insuficiente, o ácido pirúvico não entra no ciclo dos ácidos tricarboxílicos, sendo transformado em ácido láctico, pro-

cesso denominado **glicólise anaeróbia**. Durante a fase inicial da atividade física, a glicogenólise muscular e a glicólise aeróbia e anaeróbia são as principais fontes de ATP.

A elevação nas concentrações musculares do Ca^{2+} leva à ativação da fosforilase quinase, catalisando a conversão da fosforilase b em fosforilase a. Quando o AMPc ativa alostericamente a fosforilase e a fosfofrutoquinase-1, a atividade da glicólise e a mobilização de glicogênio aumentam. No entanto, a reserva de glicogênio muscular é suficiente para sustentar a atividade física por pouco tempo.

A β -oxidação dos ácidos graxos do plasma provenientes do tecido adiposo pela lipólise ou da degradação dos triacilgliceróis do próprio músculo produz ATP principalmente durante o exercício prolongado.

O metabolismo energético em diferentes tipos de fibras musculares esqueléticas

A rapidez da contração está diretamente ligada ao tipo de miosina que o músculo contém. Assim, fibras rápidas contêm miosina com elevada atividade de ATPase, enquanto as fibras lentas têm miosina com baixa atividade desta enzima. Quanto maior a velocidade de hidrólise do ATP, mais rapidamente as pontes cruzadas fazem seu ciclo, refletindo em encurtamento mais rápido.

As fibras musculares do tipo I estão presentes em maior número nos músculos posturais. Nestas fibras, o metabolismo oxidativo se faz apropriado frente à necessidade de manter a contração por longo período. Esta característica é consequência do perfil enzimático, população mitocondrial e alto suprimento sanguíneo. Sua coloração vermelha exprime a alta concentração de mioglobina, que facilita a difusão do oxigênio no interior da célula e fornece suprimento adicional de reserva de oxigênio quando há queda da sua disponibilidade no citossol.

As fibras dos tipos IIa e IIb se distinguem pela suscetibilidade à fadiga. As fibras do tipo IIa utilizam primeiramente vias oxidativas e são moderadamente resistentes à fadiga. As fibras do tipo IIb dependem da glicólise anaeróbia e são mais suscetíveis à fadiga. Outras importantes características podem ser observadas no Quadro 9.4. Cabe ressaltar que a glicólise anaeróbia é importante para as fibras que apresentam contração breve e potente, porque a força máxima pode ser muito maior quando não é limitada pela disponibilidade de glicose e oxigênio provenientes da corrente sanguínea.

PROPRIEDADES MECÂNICAS DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

O músculo esquelético pode estar submetido a dois tipos básicos de contração, denominados **isotônica** ou **isométrica**, conforme a mobilidade dos pontos de fixação deste músculo.

A contração isotônica se caracteriza pela contração muscular em que há alteração no comprimento do músculo, ou seja, ocorre o afastamento ou a aproximação das estruturas ósseas. Há dois tipos de contração isotônica: concêntrica e excêntrica.

A contração isotônica concêntrica é aquela que acelera o movimento, ocorre contra a gravidade e o músculo se encurta, ou seja, as estruturas ósseas se aproximam.

A contração isotônica excêntrica é oposta à concêntrica, ou seja, desacelera e modula o movimento, ocorre a favor da gravidade e o músculo se alonga durante a contração, ou seja, ocorre o afastamento das estruturas ósseas. Esse tipo de contração causa mais hipertrofia pelo fato de promover microlesão das fibras musculares.

A contração isométrica ocorre quando não há deslocamento das estruturas ósseas durante a contração, ou seja, o comprimento muscular se mantém. Pode ser classificada em: livre (não há resistência externa), resistida (há resistência externa aplicada ao segmento) e co-contração (contração simultânea de agonista e antagonista).

Relação entre a força máxima e o comprimento do músculo

A elasticidade de um músculo ou sua tendência a retornar ao comprimento inicial quando distendido é caracterizada pela curva de **tensão passiva**. Os elementos elásticos em série estão inseridos entre o ponto de fixação das pontes cruzadas e as extremidades dos tendões. Assim, quando um músculo está executando uma contração isométrica, a tensão ativa que é gerada pelas pontes cruzadas é somada à tensão passiva e configura a tensão total. Por outro lado, para determinar a relação comprimento *versus* tensão para os sarcômeros pode-se subtrair a curva de comprimento passivo *versus* tensão da curva de comprimento *versus* tensão do músculo ativo.

A tensão ativa é máxima próximo do comprimento de repouso, sendo que, nesta condição, observa-se que a interação dos filamentos de actina e miosina é tal que todas as cabeças da miosina formam pontes cruzadas. Quando o músculo é distendido em pequena porcentagem, além do comprimento de repouso, a superposição dos filamentos diminui e a interação actina-miosina não forma mais pontes cruzadas, conseqüentemente, reduz-se a tensão ativa.

A tensão ativa também diminui quando o músculo encurta-se por pequena porcentagem além de seu comprimento de repouso. Esta redução é causada pela dificuldade de formação das pontes cruzadas decorrente da superposição de filamentos finos das extremidades opostas do sarcômero quando o encurtamento é ainda maior.

A tensão ativa desenvolvida é proporcional ao número de pontes cruzadas que estão interagindo. Assim, a tensão ativa atinge o máximo concomitantemente à interação máxima dos filamentos. Quando o músculo é estirado a comprimentos maiores, o número possível de pontes cruzadas é reduzido, refletindo em diminuição da tensão ativa. Do mesmo modo, quando o comprimento muscular diminui, os filamentos finos colidem uns com os outros no centro do sarcômero, reduzindo o número de pontes cruzadas possíveis e diminuindo a tensão ativa.

Relação tensão/comprimento

A relação entre o comprimento da fibra muscular e a tensão desenvolvida é denominada **relação comprimento *versus* tensão**. A intensidade da tensão é determinada para um músculo sob contração isométrica na qual é permitido desenvolver tensão em um comprimento de pré-carga (prefixado), porém, não lhe é permitido encurtar, de forma que as medidas de tensão podem ser feitas como função

de um comprimento prefixado. O Quadro 9.6 apresenta os conceitos das diferentes tensões musculares.

Relação força/velocidade

A velocidade de contração muscular guarda fortes relações com a força desenvolvida. Assim, quanto maior for a carga contra a qual o músculo se contrai, mais vagarosamente será aumentada a velocidade de contração, ou seja, a força que se desenvolve se relaciona inversamente com a velocidade do movimento. A velocidade máxima será atingida quando não houver carga e será mínima quando a carga não puder ser movimentada, ou seja, em condições de desenvolvimento de tensão máxima.

Na velocidade máxima de contração que ocorre quando a carga é nula, o trabalho e a potência serão nulos. Há, portanto, uma relação ideal entre a velocidade de encurtamento e a força de contração, na qual a potência desenvolvida será máxima.

MÚSCULO LISO

O tecido muscular liso está presente em diferentes sistemas do organismo, estando particularmente associado a órgãos como o sistema gastrointestinal, a pupila, as vias aéreas, a pele, os vasos sanguíneos, o útero, o sistema urinário e os bronquíolos. O músculo liso está disposto em camadas envolvendo os órgãos. Este músculo apresenta uma organização variada na disposição das fibras, no desenvolvimento de força ou na capacidade de encurtamento, alterando, com isto, as dimensões dos órgãos. Por exemplo, no intestino, as fibras se dispõem em ângulo reto entre si. Desta forma, a segmentação e o encurtamento intestinal são movimentos gerados por conjuntos de membranas dispostas de forma circular e longitudinal, gerando propulsão. Há de se considerar ainda que o músculo liso também ocorre no tecido conjuntivo que envolve certos órgãos, como próstata e vesícula seminal, no tecido subcutâneo encontrado no escroto e no mamilo. Pode estar agrupado formando pequenos músculos, como observado no músculo eretor dos pêlos ou, ainda, pode fazer parte da parede de um órgão, como ocorre na parede uterina.

A célula muscular lisa é revestida externamente por uma camada de glicoproteína amorfa (glicocálix). Clas-

Quadro 9.7 Considerações gerais sobre a fadiga muscular

A fadiga muscular é a redução da capacidade de gerar força e declínio da tensão muscular com a estimulação repetitiva e prolongada durante uma atividade. A tensão muscular é mantida pelo aporte de glicose proveniente do glicogênio muscular ou da glicose plasmática. Quando há falta de glicogênio, ocorre fadiga. O aumento do ácido láctico na musculatura diminui o pH (acidez), reduz a eficiência do sistema de transferência de energia e transmissão do impulso nervoso, causando, assim, redução na funcionalidade do aparato contrátil. Efetivamente o ácido láctico é causador de fadiga, principalmente no tecido muscular, onde este dissocia-se rapidamente em cátions H^+ e em ânions lactato. Quando avaliamos a concentração plasmática de lactato determinamos a concentração do ânion lactato. Na verdade, não é este ânion que provoca a fadiga, mas sim o cátion H^+ . Quanto maior a concentração de íons H^+ menor é o pH, mais ácido é o meio e nesta condição a fibra muscular vai perdendo a sua capacidade contrátil. Quando se atinge um determinado valor de pH na fibra muscular (em torno de 6,4), as miofibrilas perdem a funcionalidade.

A depleção no conteúdo de glicogênio e fosfato de creatina, acompanhada de acúmulo de ácido láctico, são fatores determinantes da fadiga muscular. Em resumo, uma brusca redução nas reservas de glicogênio leva ao aumento do ácido láctico na musculatura, acidez, redução no sistema de transferência de energia e comprometimento da transmissão do impulso nervoso, causando, assim, a fadiga da musculatura em atividade. As causas mais comuns da fadiga muscular podem estar ligadas a uma dieta hipoglicídica, que induz rápida redução no conteúdo de glicogênio muscular e hepático, prejudicando o desempenho no exercício de curta duração, assim como atividades de resistência prolongadas e submáximas.

sicamente, o músculo liso pode ser dividido em **unitário** e **multiunitário**, divisão fundamentada na propriedade das células de serem ou não eletricamente acopladas. O músculo liso unitário também é chamado de **músculo liso visceral** por envolver órgãos ocos, exercendo ações relacionadas à propulsão ou regulação pressórica. Neste tipo de músculo, observa-se que as células são acopladas eletricamente através de junções comunicantes (tipo *gap junction*), permitindo que haja uma rápida propagação dos estímulos elétricos entre um grande número de células e, como resultado, seja formada uma onda contrátil uniforme e coordenada, que se propaga como se fosse um sistema único. A onda elétrica e a conseqüente contração muscular lisa unitária também podem ser iniciadas por ação de uma **célula marca-passo** (apresenta atividade espontânea formadora de ondas lentas).

As células musculares lisas multiunitárias são formadas por fibras individuais que não estão ligadas por junções comunicantes e não são acopladas eletricamente. Assim, a estimulação de uma única célula não resulta na ativação das adjacentes. Este tipo de músculo é encontrado em diferentes órgãos como, por exemplo, no canal deferente, na íris ou nos músculos ciliares do cristalino.

Quadro 9.6 Conceito de tensão muscular

Tensão	
Passiva	É a tensão desenvolvida por simplesmente contrair o músculo em diferentes comprimentos.
Total	É a tensão desenvolvida quando um músculo é estimulado a contrair-se em diferentes pré-cargas, ou seja, a somação da tensão ativa desenvolvida pelos elementos contráteis dos sarcômeros e a tensão passiva desenvolvida pelo estiramento do músculo.
Ativa	É determinada pela subtração da tensão passiva da tensão total e representa a força ativa desenvolvida quando o músculo se contrai.

A maioria dos músculos lisos apresenta atividade coordenada e modulada pela integração de elementos ativadores e inibidores localmente produzidos, via controle hormonal, ou pela atividade neural, visto que é innervado por fibras do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático.

Com relação ao padrão de atividade, algumas células manifestam contrações com padrão rítmico ou intermitente, sendo denominado **músculo liso fásico**, como os músculos da parede intestinal e urogenital. O músculo liso fásico compreende a categoria unitária, pois as células contraem-se em resposta a potenciais de ação que se propagam célula a célula. Por outro lado, em outros órgãos, as células musculares estão constantemente ativas, mantendo um “tônus”, sendo denominado **músculo liso tônico multiunitário** e compreendendo o músculo liso vascular, respiratório e alguns esfíncteres.

As contrações fásicas e tônicas resultam de interações dos filamentos de actina e miosina, embora existam alterações na dinâmica funcional das pontes cruzadas durante as contrações tônicas, permitindo que estas mantenham a força com baixo gasto energético.

Células do músculo liso

As células musculares lisas apresentam comprimento entre 40 e 600 μm e diâmetro de 2 a 10 μm . Pela falta de estriações associadas à disposição menos organizada têm a aparência de lisas, quando observadas ao microscópio. Estes músculos apresentam contração mais lenta e eficiente, do ponto de vista energético. Apresentam um único núcleo que se encontra localizado na região mais alargada da célula.

Quadro 9.8 Acoplamento excitação-contração no músculo liso

- Presença de potencial de ação propagado na membrana do músculo liso.
- Abertura dos canais de cálcio sensíveis à voltagem.
- Ativação de dois mecanismos adicionais que elevam a calcemia: abertura de canais ativados por neurotransmissores ou hormônios e liberação do cálcio do retículo sarcoplasmático via inositol 1,4,5-trisfosfato.
- Elevação da calcemia no líquido intracelular.
- Formação do complexo cálcio-calmodulina ativando a enzima quinase da miosina de cadeia leve.
- A enzima quinase da miosina de cadeia leve (ativada) fosforila uma das cadeias leves da cabeça da miosina.
- A fosforilação da miosina expõe o sítio de fixação da actina, formando pontes cruzadas.
- A miosina ATPase é ativada e a interação produz força.
- Se a calcemia é reduzida, o complexo actina-miosina é desfeito pela enzima miosina fosfatase das cadeias leves.
- Mesmo desfosforilada, a miosina ainda pode interagir com a actina, porém, são chamadas de pontes trançadas, que não se desprendem totalmente, mantendo um tônus.
- A fase de relaxamento inicia-se quando o retículo sarcoplasmático reacumula cálcio por ação da bomba cálcio ATPase, reduzindo a calcemia.

Por estar organizado em camadas ao redor de órgãos, os músculos lisos regulam a resistência dos sistemas, como, por exemplo, controlando o diâmetro dos vasos ou o fluxo do ar e não influenciando, normalmente, o comprimento do órgão. No tubo gastrintestinal, as ações da musculatura lisa tornam-se ainda mais complexas, uma vez que as células se distribuem em camadas longitudinais e circunferenciais e, de acordo com a atividade tecidual, podem gerar propulsão. No caso da musculatura da bexiga, observa-se que a disposição celular presente na parede do órgão permite distensão de acordo com a variação no volume de urina.

Em todos os órgãos ocos, o tecido muscular liso fica separado dos outros elementos como, por exemplo, na mucosa do trato digestório, no endotélio vascular ou no tecido conjuntivo, o que permite a distensão gerada pela variação do volume. Assim, o contato entre as células musculares lisas permite a comunicação celular e a interligação mecânica de suporte.

Como as células do músculo liso estão dispostas em série, elas podem ser ativadas simultaneamente e com a mesma intensidade, diferindo da musculatura esquelética, em que as fibras são fixadas nas extremidades por meio de um tendão. É importante definir a conexão mecânica como a adesão a bainhas de tecido conjuntivo associada a junções específicas, caracterizando uma ligação juncional proporcionada por estruturas juncionais denominadas *gap junctions*. Estas se comportam como regiões de baixa resistência elétrica entre as células, além de permitir a comunicação química via difusão de moléculas de baixo peso molecular.

No músculo liso, observam-se filamentos de actina e miosina, porém, não há troponina. Na miofibrila, estes filamentos são delgados, não apresentando túbulo T, além de estruturas do retículo sarcoplasmático menos desenvolvido, se comparado ao músculo estriado esquelético.

Uma estrutura especializada presente nas fibras musculares lisas são os **corpos densos** (faixa eletrondensa quando observada à microscopia eletrônica). Estas faixas são formadas por **α -actinina** (representando condensações de actinina nos filamentos de actina) e estão presas a microfibrilas que irradiam para fora da célula com a finalidade de fixar as fibras colágenas do tecido conjuntivo circundante, promovendo a conexão à membrana que recobre o músculo.

Os corpos densos são constituídos por material semelhante ao disco Z do músculo esquelético, oferecendo ponto de ancoragem e sítio de tração do complexo actina-miosina. Dispersos entre os filamentos de actina e seus corpos densos encontram-se os filamentos de miosina, cujo diâmetro é 2,5 vezes maior que o dos filamentos de actina e apresenta relação quantitativa de 1/12 de seu número. Este arranjo permite que o músculo liso possa gerar a mesma tensão por área transversal que o músculo esquelético. Na célula muscular lisa, o retículo sarcoplasmático rudimentar é constituído de sistemas tubulares distribuídos na periferia da célula em fileiras longitudinais, onde as membranas que estão invaginadas formam bolsas ou cavidades chamadas de **cavéolas**. As cavéolas têm a função de aumentar a razão superfície celular/volume. As respostas contráteis do músculo liso dependem de inúmeros fatores, como elevações do cálcio citossólico, tamanho das células que são

pequenas, distância para a difusão de corrente elétrica, velocidade lenta dos eventos contráteis (contração-relaxamento).

O músculo liso também possui retículo sarcoplasmático que atua como reservatório de cálcio. Neste tecido também são observados receptores de rianodina (RyR) de modo similar ao observado no músculo esquelético e um canal de cálcio ativado por inositol trisfosfato (IP_3), que é um segundo mensageiro gerado pela quebra de um lipídio encontrado na face interna da membrana denominado fosfatidilinositol trisfosfato [(PIP2-(Pi-4,5-bisfosfato))]. O IP_3 é produzido após a interação de hormônios ou neurotransmissores com receptores localizados na membrana.

O potencial de repouso da membrana do músculo liso encontra-se entre -60 e -40 mV, o que cria um gradiente favorável à entrada de cálcio na célula por canais dependentes de voltagem.

O músculo liso visceral apresenta instabilidade do potencial de membrana caracterizada pela presença de ondas de contração irregulares e independentes da atividade neural moduladora, determinando um estado de contração parcial denominado **tônus**. Neste tecido, não há um valor fixo no potencial de repouso que sofre grande variação, em relação direta com o ciclo atividade-relaxamento, com sobreposição de ondas de baixa magnitude que podem ser potenciais em ponta (similares ao potencial de ação observado nos neurônios), com duração aproximada de 50 ms ou, ainda, em alguns casos esparsos, podem ter a forma de platô, que representa uma extensão na fase de repolarização.

No músculo liso visceral há potenciais de ação (picos de potenciais) gerados em focos múltiplos na forma de marca-passo tecidual que se dissipam pelo tecido. Há um comportamento padrão no qual a contração começa 200 ms após o início do pico com o máximo de contração 500 ms após o pico.

A organização celular do músculo liso não é na forma de sarcômero, mas apresenta unidades contráteis arranjadas em paralelo constituídas por filamentos contráteis de actina e miosina que se cruzam em diagonal. A funcionalidade desta estrutura baseia-se na disposição de moléculas de miosina presas a estruturas denominadas corpos densos ou a membrana. No músculo liso, a proporção dos filamentos de actina em relação à miosina é 12:1, enquanto no músculo estriado a relação é de 4:1. Os filamentos de miosina ligam-se entre as fibras longas de actina e são arranjados de forma que toda a superfície fique recoberta pelas cabeças de miosina, formando uma linha contínua que permite o deslizamento dos filamentos sem interrupção, mantendo uma tensão contínua. Vale a pena ressaltar que os filamentos de actina e miosina estão arranjados em longos feixes que se estendem em diagonal ao redor da periferia celular, rodeando o núcleo, de forma que o arranjo dos elementos contráteis permite que as fibras musculares lisas assumam a forma globular quando se contraem, diferente do encurtamento observado no músculo esquelético.

A isoforma da miosina encontrada no músculo liso é diferente daquela existente no músculo esquelético por apresentar cadeias protéicas menores (denominadas **cadeias leves de miosina**), que apresentam uma baixa atividade de ATPase. Este fato torna o ciclo de pontes cruzadas mais lento e a fase de contração mais longa, sendo

a elas atribuída a função reguladora da contração e relaxamento muscular.

Em alguns tipos de músculo liso a regulação da atividade da miosina é ampliada através de um sistema regulador da actina, ou seja, a actina liga-se a uma molécula denominada **caldesmona**, cuja atividade é inibidora da ligação actina-miosina. Assim, se a caldesmona for fosforilada por uma série de enzimas denominadas proteínas quinases, ela não fica ligada à actina por muito tempo, permitindo a interligação actina-miosina, o que forma um sistema responsável pela manutenção da tensão por longos períodos, com baixo gasto de energia. Assim, quando a concentração citossólica de cálcio for insuficiente para a manutenção da miosina fosforilada, porém efetiva para manter o cálcio ligado à miosina, as pontes cruzadas não entram em ciclo, sendo denominadas **pontes trançadas**. Neste sistema, a proteína envolvida é a caldesmona, que impede que as pontes entrem em ciclo. Esta capacidade de formar pontes trançadas sem a necessidade de hidrolisar ATP permite a manutenção da tensão do músculo liso de maneira efetiva e econômica.

Concomitantemente à elevação do cálcio citossólico, a caldesmona é fixada pelo complexo cálcio-calmodulina, ficando indisponível para ocupar o sítio de ligação entre actina e miosina, propiciando a contração.

Vamos ordenar a sequência de eventos que levam à contração do músculo liso:

1. O estímulo elétrico promove a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem no sarcolema, elevando a concentração de cálcio no citossol.
2. Os íons cálcio ligam-se à calmodulina, formando um complexo cálcio-calmodulina.
3. O complexo formado ativa a enzima miosina quinase de cadeia leve que ativa a miosina ATPase fosforilando as cadeias leves da cabeça da miosina.
4. Concomitantemente à elevação na atividade da miosina ATPase o ciclo de ligação acontece.

Agora vamos ordenar a sequência de eventos que levam ao relaxamento do músculo liso:

1. Concomitantemente às mudanças no transporte cálcio/sódio e na efetividade da cálcio ATPase, o cálcio é removido do citossol.
2. Entra em ação a enzima miosina fosfatase de cadeia leve, removendo o grupo fosfato da miosina (desfosforilando).
3. A baixa atividade da ATPase torna a contração inibida.

LEITURA ADICIONAL

1. Burden SJ. The formation of neuromuscular synapses. *Genes and Development* 1998; 12:133-148.
2. Coluccio L. Myosin I. *Am. J. Physiol.* 1997; 273:C347-C359.
3. Franzini-Armstrong C, Protasi F. Ryanodine receptors of striated muscle: a complex channel capable of multiple interactions. *Physiol. Rev.* 1997; 77:699-729.
4. Loeb GE, Ghez C. The motor unit and muscle action. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 2000, 4th ed., chap. 34, pp. 674-694.
5. Squire JM, Morris EP. A new look at thin filament regulation in vertebrate skeletal muscle. *FASEB J.* 1998; 12:761-771.

SEÇÃO 2

NEUROFISIOLOGIA

ORGANIZAÇÃO GERAL DO SISTEMA NERVOSO

*Luiz Eugênio Araujo de Moraes Mello***Neurônios e glia****Divisões anatômicas do sistema nervoso**

- Sistema nervoso periférico e sistema nervoso central
- Embriologia e terminologia
- A medula espinal
- O tronco encefálico
- O cerebelo
- O diencefalo
- O telencefalo

Divisões funcionais do sistema nervoso

- Sistema sensorio
- Sistema motor
- Sistema vegetativo

NEURÔNIOS E GLIA

Neurônios e glia constituem os dois principais tipos celulares em nosso sistema nervoso. Constituem componentes acessórios, como em qualquer outro tecido vivo, as células que compõem o leito vascular, caracterizado, neste caso, não apenas por veias e artérias, mas também por coleções como os seios venosos, grande bolsões vasculares. O componente conjuntivo do sistema nervoso é, em parte, representado pelas células da glia e, em parte, pelas células que constituem as meninges (dura-máter, aracnóide e pia-máter) e a parede interna do sistema de ventrículos, por onde flui o líquido céfalo-raquidiano.

Neurônios e glia apresentam uma grande diversidade de tipos celulares, de acordo com sua função e localização anatômica. Apesar da ausência de estimativas numéricas absolutas, sugere-se a existência de uma relação de 0,3 a 3 células da glia para cada neurônio. A glia de origem ectodérmica é caracterizada por dois tipos celulares básicos: **células produtoras de mielina** e **células tróficas de suporte**. Evidentemente, produção de mielina, ainda que não seja a única função dos **oligodendróцитos** e das **células de Schwann**, é certamente uma de suas principais atividades. Localizados no sistema nervoso central (SNC), os oligodendróцитos tendem, por meio de processos lançados

na sua vizinhança imediata, a revestir segmentos de axônios de diferentes células. Além disso, para um dado axônio mielinizado (nem todos os axônios são revestidos com mielina) trans-hemisférico (que se projete de um hemisfério cerebral ao outro), vários oligodendróцитos devem cumprir a tarefa de mielinização. Já as células de Schwann, responsáveis pela mielinização do sistema nervoso periférico (SNP), revestem apenas um único segmento axonal, sendo, portanto, cada uma específica para um dado neurônio. À semelhança do que ocorre no SNC, também no SNP a mielinização de um único axônio (que no SNP são geralmente longos, freqüentemente podendo alcançar várias dezenas de centímetros) é feita por várias células gliais.

O outro tipo de glia derivado da ectoderme é a **astroglia**, compreendendo os astrócitos protoplasmáticos, fibrosos, glia radial e glia de Bergman, por exemplo. São, assim, variedades muito mais amplas e com funções igualmente mais abrangentes que incluem tamponamento do íon potássio, produção de neurotrofinas, suporte estrutural para migração neuronal, captação de neurotransmissores e formação de tecido cicatricial, para mencionar apenas algumas. Assim, de uma forma geral, os astrócitos desempenham funções tróficas e de nutrição essenciais para os neurônios. De fato, são os astrócitos que, por meio de seus processos, fazem contato com vasos sanguíneos e com neurônios, cumprindo uma função de “intermediário”, tendo em vista que neurônios, em geral, não têm acesso direto aos vasos sanguíneos. O conhecimento sobre as funções astrocitárias vem sendo constantemente ampliado e começa a emergir um conceito de que astrócitos em diferentes estruturas do sistema nervoso têm diferentes capacidades e propriedades, ainda que pareçam morfologicamente semelhantes.

Por fim, há a **glia** derivada do mesoderma. Essas células constituem a **microglia** e têm a função de fagocitose, além de participarem ativamente de processos inflamatórios. Há, no entanto, alguma controvérsia quanto à origem neural destas células, com alguns autores sugerindo que, em condições basais, a microglia é praticamente inexistente no sistema nervoso, aumentando rapidamente em número apenas em resposta à lesão. Neste sentido, a microglia cor-

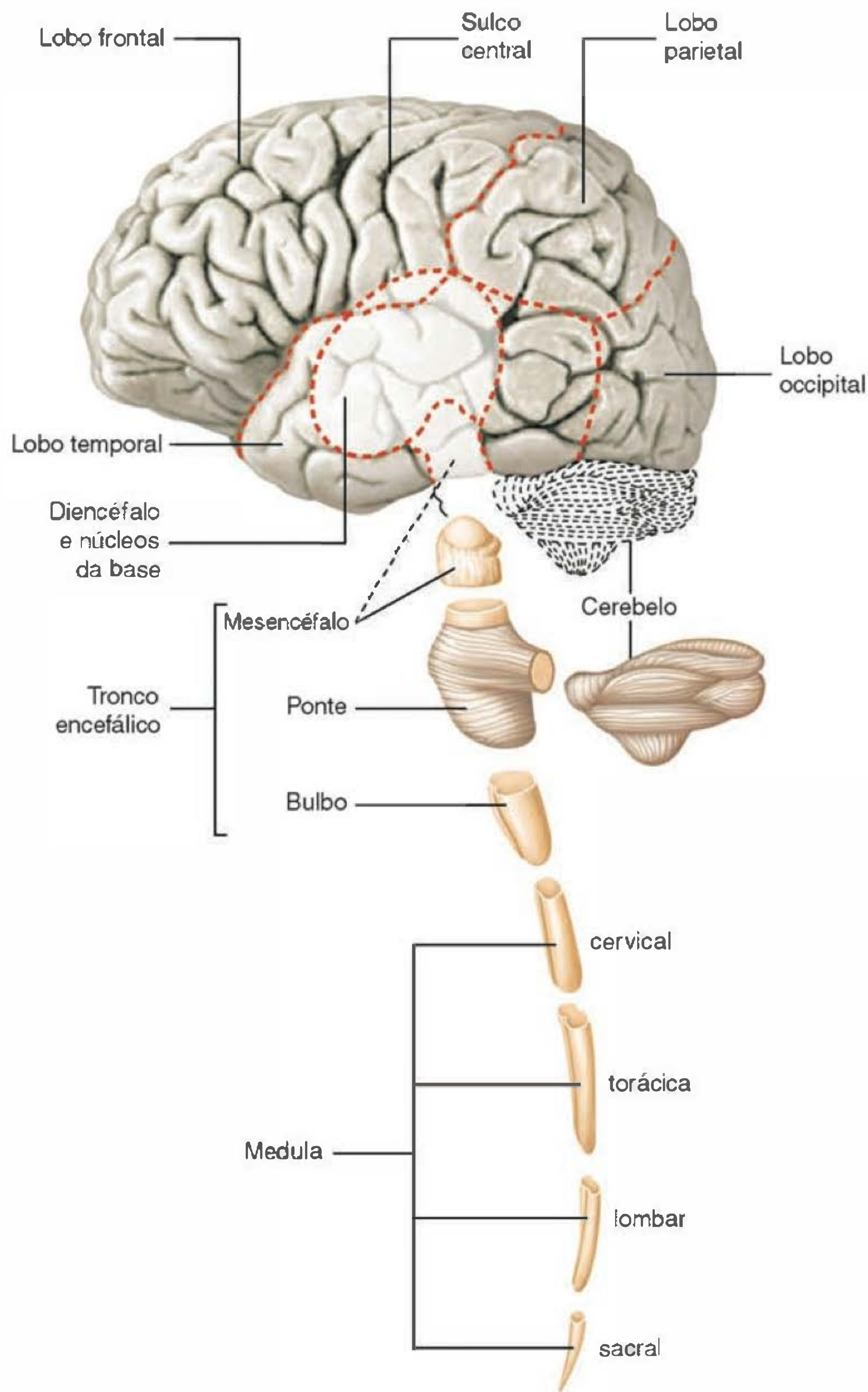


Fig. 10.1 Principais subdivisões anatômicas do sistema nervoso central (SNC). O tronco encefálico e o cerebelo foram representados fora de seu sítio anatômico exato (área pontilhada) para permitir sua visualização. Note-se que, apesar de seu volume muito maior, o córtex cerebral (lobos frontal, parietal, temporal e occipital) tem uma organização celular (citoarquitetura) que lhe permite conter apenas cerca de 25-30% do total de neurônios do SNC. O cerebelo, no entanto, que corresponde a apenas 10% do volume do SNC, graças a uma citoarquitetura eficiente, consegue “empacotar” entre 60 e 70% de todos os neurônios do SNC! (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 1st ed. Elsevier, 1981, p. 6, fig. 1.2.)

responde aos macrófagos, que, ao migrarem para o sistema nervoso, assumiriam uma nova roupagem morfológica e funcional, passando, então, a microglia. Como alternativa intermediária, considera-se que, possivelmente, exista uma pequena população de microglia residente no sistema nervoso que, na presença de certos sinais ambientais, emitiria seus próprios sinais (citocinas, interleucinas), atraindo a migração de microglia derivada de macrófagos.

Os **neurônios** são ainda mais diversos que as células da glia, constituindo-se em mais que 50 diferentes tipos. Essas

diferenças podem se estabelecer em termos de morfologia, sendo, neste caso, classificados como **piramidais** (cujo corpo celular tem forma semelhante a uma pirâmide), **granulares** (corpo celular arredondado), **em cesto** (cujos dendritos dispõem-se como um cesto), **fusiformes** (corpo celular e dois dendritos alongados, no conjunto com formato de fuso), **espinhosos** (com muitos espinhos dendríticos), **sem espinhos**, estrelados e em candelabro, por exemplo. Diferem também farmacologicamente, em função do neurotransmissor utilizado nas sinapses, sendo, então, definidos como **coli-**

nérgicos (que trabalham com acetilcolina), **glutamatérgicos** (que usam o glutamato), **GABAérgicos** (que usam o ácido gama-aminobutírico, GABA), **dopaminérgicos**, **serotoninérgicos**, **noradrenérgicos** e **peptidérgicos**, entre outros. Em termos de padrão de disparo de potencial de ação, podem ser divididos entre aqueles de **adaptação rápida** (face à estimulação mantida, a frequência de potenciais de ação declina rapidamente) e de **adaptação lenta** (tendem a manter a frequência de potenciais de ação quando a estimulação é constante), ou sob a dicotomia de **fásicos** (onde os potenciais de ação tendem a ser disparados em surtos ou salvas seguidas por períodos de relativo silêncio) e **tônicos** (que tendem a ter uma frequência mais estável de potenciais de ação, podendo essa frequência evidentemente aumentar ou diminuir em função de excitação ou inibição). Há diversas outras bases que permitem o estabelecimento de diferentes classes neuronais, além do intercruzamento das categorias anteriores podendo resultar, por exemplo, em uma célula espinhosa, glutamatérgica com adaptação rápida. Assim, é fácil concluir que: há certamente muito mais que apenas 50 tipos neuronais; essas são categorias básicas; e os mais de 100 bilhões de neurônios do sistema nervoso humano têm, cada um, uma função sutilmente diversa daquela de seu vizinho. Apesar desta diversidade, os neurônios desempenham funções básicas semelhantes. O neurônio possui **zona receptiva**, **zona condutora** e **zona transmissora**.

Essa grande diversidade de tipos neuronais e, conseqüentemente, de funções está também estruturada sobre uma unidade morfofuncional presente em todos os neurônios, as **sinapses**. Neste sentido, o padrão de sinapses feito por cada neurônio define sua fonte de informações e

os seus alvos. O processamento de informações é a principal função das células nervosas e representa a característica que mais destaca o tecido nervoso em relação a outros tecidos. O nível básico de organização do sistema nervoso envolve **sensores**, **processadores internos** e **efetores**. Os sensores são neurônios ou células epiteliais especializadas que têm a capacidade de transformar em impulso elétrico (potenciais de ação, em última análise) uma série de aspectos ambientais. Encontram-se, nesta classe, as diversas células responsáveis pela sensibilidade na pele, como as células de Paccini e Meissner, além dos cones e bastonetes na retina e das células gustativas na língua. São esses neurônios modificados ou células epiteliais especializadas que nos permitem inferir sobre as características físico-químicas do mundo externo (temperatura, pressão, luz, salinidade etc.) ou do meio interno (níveis de glicemia, grau de distensão – enchimento – de uma víscera etc.). A seguir situa-se uma infinidade de neurônios que fazem o processamento dessa informação sensória. Nesses processadores, mais do que nos sensores, a informação é trabalhada, modificada. Certas características do estímulo sensório são amplificadas, enquanto outras são atenuadas ou mesmo eliminadas. Ao término desse processamento, freqüentemente resulta uma ação: caminhar, comer, sorrir, olhar, empurrar. Essa ação é sempre o resultado do disparo de potenciais de ação por neurônios efetores, ou também denominados **neurônios motores**. Outro término possível de uma ação neuronal pode ser a produção de um hormônio ou, de forma mais ampla, de uma secreção (saliva ou suor, por exemplo), e nesse caso o efetor final pode ser um **neurônio secretor** ou uma glândula.

Apresentadas as características básicas do tecido nervoso e definidas em linhas gerais suas atribuições, há ainda alguns traços marcantes que distinguem o sistema nervoso de outros sistemas. Seu alto consumo metabólico, por exemplo, é o que gera sua grande vulnerabilidade para a falta de oxigênio ou de glicose. A quase inexistência de mitose (forma de divisão celular) em neurônios adultos de mamíferos resulta que a perda celular que ocorre naturalmente não é, em geral, e ao contrário de outros tecidos, contrabalançada por reposição por novas células. Por outro lado, os neurônios são as células mais longevas de nosso organismo. Enquanto na maior parte dos tecidos as células duram uns poucos meses, os neurônios com que morremos são, em sua grande maioria, aqueles com que nascemos, podendo, assim, viver, teoricamente, até 120 anos. Por fim, enquanto a maioria de nossas células situa-se na dimensão das dezenas de micrômetros, há vários neurônios que, por virtude de seus axônios, situam-se na ordem das dezenas de centímetros (portanto, estes 10.000 vezes maiores que aqueles). Essas particularidades dos neurônios, dentre várias outras não descritas aqui, resultam que cerca de 25% dos genes sejam exclusivamente expressos no sistema nervoso.

DIVISÕES ANATÔMICAS DO SISTEMA NERVOSO

Sistema nervoso periférico e sistema nervoso central

Em termos anatômicos e funcionais, o sistema nervoso pode ser dividido em **central** e **periférico**. A parte mais evi-

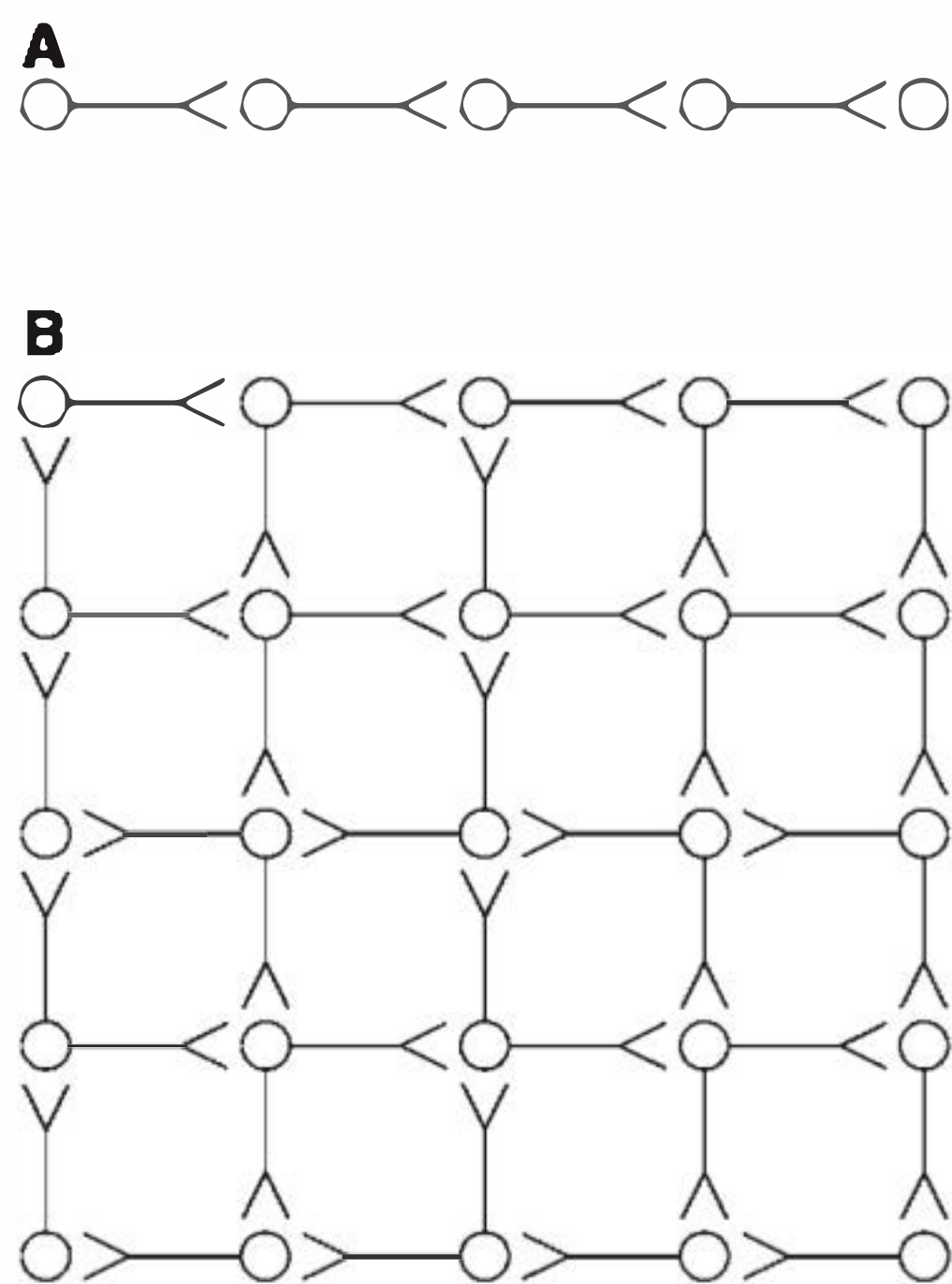


Fig. 10.2 Dois modos de conexão no sistema nervoso. O circuito linear em (A), a representação preponderante em vias medulares (sobretudo motoras e sensoriais), permite a transmissão da informação com um maior grau de fidelidade. O circuito complexo em (B), a representação preponderante nas vias encefálicas, permite a modulação do processamento neuronal e respostas menos estereotipadas. O circuito A é mais vulnerável a lesões, visto que a perda de um neurônio inviabiliza a passagem de informação. Em contrapartida, o circuito B, pela multiplicidade de caminhos possíveis, permite uso alternativo de vias entre dois diferentes neurônios. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 1st ed. Elsevier, 1981, p. 12, fig. 1.7.)

dente do sistema nervoso periférico são aqueles segmentos que recebem a denominação de **nervos**. Os nervos constituem feixes de axônios tanto aferentes, isto é, responsáveis por transmitir a informação que permite a aferição, mensuração de fenômenos, como eferentes, aqueles responsáveis pelo comando efetor. Há nervos exclusivamente sensórios (aferentes), motores (eferentes) e há também nervos mistos (com ramos sensórios e motores). Vários dos axônios que trafegam pelos nervos têm seu corpo celular localizado no sistema nervoso central, sobretudo aqueles do sistema motor musculoesquelético. Contudo, a maioria dos axônios no sistema nervoso periférico é o prolongamento de neurônios cujo corpo celular também está localizado fora da medula espinal ou tronco encefálico. Para efeitos de classificação, o sistema nervoso central compreende a **medula espinal** e o **encéfalo**. Assim, no caso daqueles nervos motores ou mistos antes referidos, o axônio faz parte do sistema nervoso periférico, enquanto o corpo celular e os dendritos fazem parte do sistema nervoso central.

Com relação aos neurônios integralmente localizados no SNP, o padrão mais freqüente de organização é sob

a forma de **gânglios**. Assim, gânglios neurais são agrupamentos de corpos celulares localizados fora do SNC. Agrupam-se em gânglios os neurônios do sistema nervoso sensório responsáveis pela sensibilidade da nossa pele. Neste caso, o fato de os gânglios estarem próximos à raiz dorsal da medula espinal contribui para a denominação de **gânglios sensórios da raiz dorsal**. Um outro grande conjunto de gânglios do sistema nervoso é a **cadeia ganglionar paravertebral**, constituída pelos corpos de neurônios da parte simpática do sistema nervoso vegetativo. Outro notável conjunto de neurônios agrupados em gânglios corresponde à porção entérica do sistema nervoso vegetativo. Por fim, um conjunto mais discreto de gânglios situa-se na vizinhança imediata de diversas vísceras, constituindo a porção parassimpática do sistema nervoso vegetativo.

Assim, os gânglios têm um padrão de organização correspondente àquelas estruturas que, no SNC, são denominadas **núcleos**. Núcleos, contudo, têm maior complexidade de processamento de informações devido à grande convergência de aferências. No SNC coexistem dois padrões

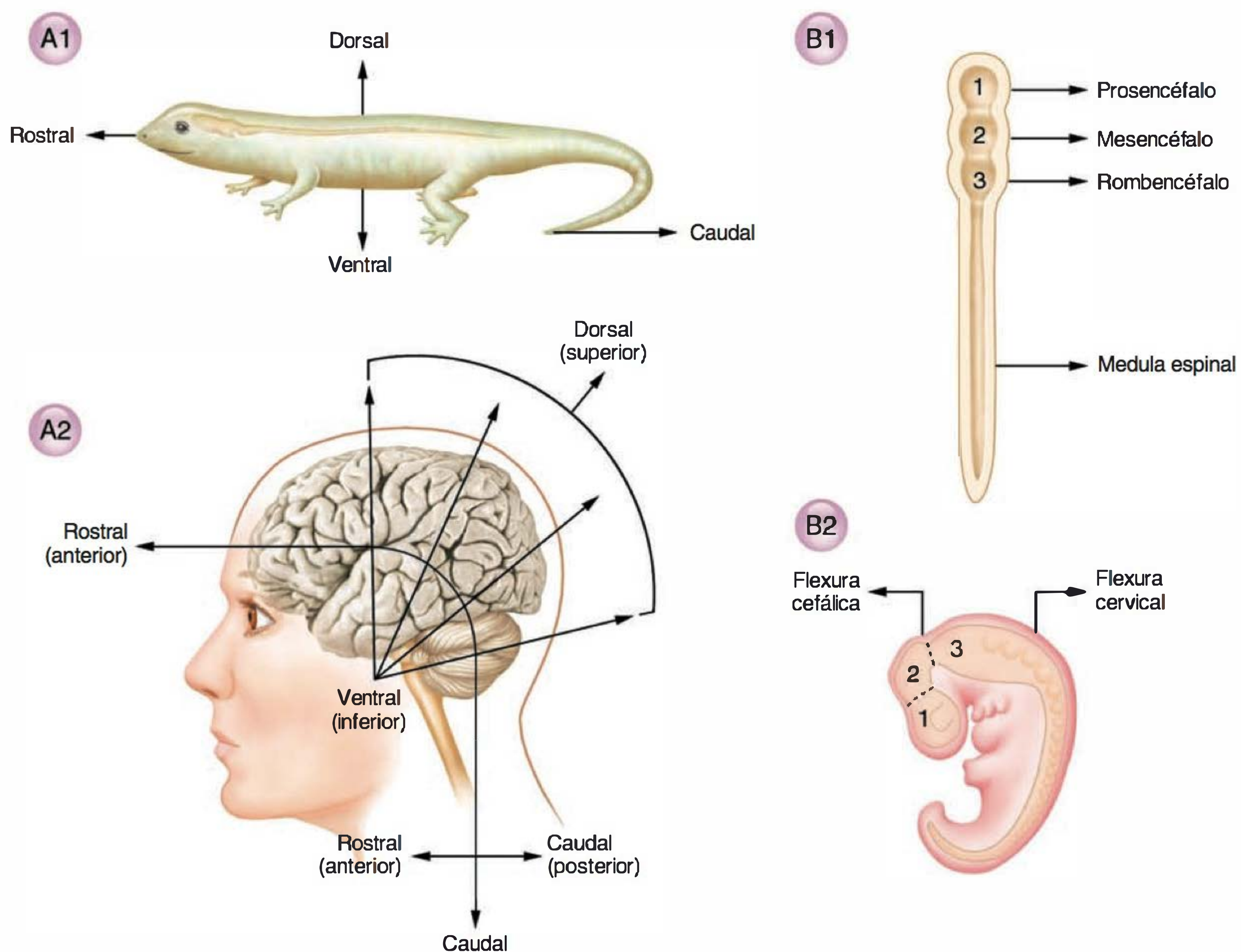


Fig. 10.3 A nomenclatura do sistema nervoso obedece a uma base embrionária. Desta forma, durante o desenvolvimento (**B1**), nosso sistema nervoso tem uma organização similar àquela existente em outros organismos adultos (**A1**). O processo de encefalização, associado às flexões que ocorrem durante nosso desenvolvimento embrionário (**B2**), resulta em um padrão complexo onde a base da nomenclatura embrionária é a que melhor permite descrever a topografia do adulto. Assim, no sistema nervoso, exceto onde a forma antiga se arraigou, devemos optar por ventral (e não inferior ou anterior), dorsal (e não superior ou posterior), rostral (e não anterior) e caudal (ao invés de posterior). (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 3rd ed. Appleton & Lange, 1991, p. 274, fig. 19.1.)

fundamentais de organização: em camadas e em agrupamentos ou núcleos. O padrão de organização em camadas recebe a denominação de **córtex**, palavra derivada do latim e com a mesma origem etimológica de cortiça, indicando a natureza laminar das estruturas corticais. No encéfalo, temos o córtex que reveste os hemisférios cerebrais (evolutivamente novo, portanto, **neocórtex**), o **córtex olfativo** (um pouco mais antigo, portanto, **paleocórtex**) e o **córtex hipocampal** (evolutivamente antigo, ou seja, **arquicórtex**) e o **córtex cerebelar**. Desta forma, a palavra córtex isoladamente pouco significa, a não ser que apresentada no contexto de uma estrutura específica.

Na medula espinal, ainda que a organização também tenha um aspecto laminar incipiente (e, portanto, cortical), há uma mescla relativa com estruturas nucleares. Da mesma forma, no tronco encefálico temos um padrão amplo de organizações neuronais que por vezes tampouco se encaixa na definição de córtex ou núcleo. Assim, por exemplo, a **formação reticular** é uma ampla rede de neu-

rônios relativamente dispersa que se situa no rol das estruturas que escapam dessa classificação mais convencional quanto aos padrões de organização neuronal.

No sistema nervoso temos neurônios que formam circuitos locais e neurônios de projeção. Os neurônios de circuitos locais são definidos em função de sua arborização axonal, que de forma geral restringe-se à inervação de outros neurônios em regiões vizinhas. Neste sentido, seus axônios geralmente entremeiam-se com os dendritos e corpos celulares das células vizinhas. Já os **neurônios de projeção** são caracterizados por longos axônios que tendem a emergir, de forma agrupada, a partir de suas estruturas de origem, formando os chamados **tratos nervosos**. Em linhas gerais, os tratos correspondem à parte denominada **substância branca**, enquanto aquelas regiões que agregam a maioria dos corpos celulares (os córtices e núcleos) são denominadas coletivamente **substância cinzenta**. A substância branca recebe este nome em função de sua tonalidade esbranquiçada decorrente da intensa mieli-

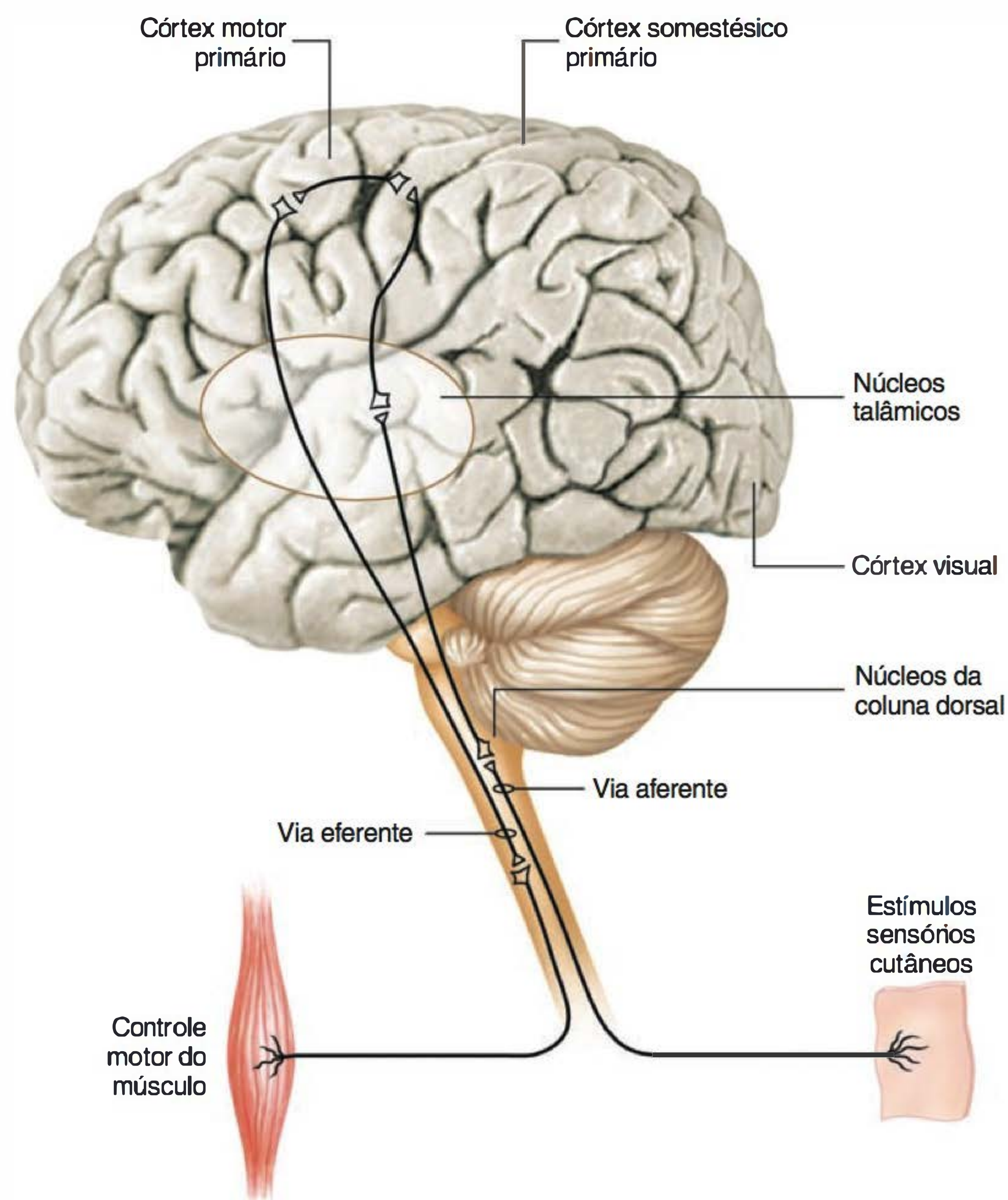


Fig. 10.4 O esquema básico de processamento de informação pelo sistema nervoso encontra-se aqui representado. O estímulo (por exemplo, o toque de uma pessoa com o braço de uma outra) promove alterações físico-químicas que resultam na ativação de terminações sensoriais localizadas na pele e no próprio músculo. O impulso elétrico produzido nessas terminações é conduzido ao longo da via aferente e, após superar algumas sinapses (neste exemplo, nos núcleos da coluna dorsal e no tálamo), chega ao córtex sensorio primário. Essa informação é, então, repassada para várias áreas cerebrais e também ao córtex motor primário (a única representação indicada neste exemplo). Dos neurônios localizados no córtex, partem impulsos elétricos que podem resultar na ativação da via eferente do último neurônio desta via, e, deste, o impulso elétrico que resulta na contração do músculo. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 3rd ed. Appleton & Lange, 1991, p. 280, fig. 19.5.)

nização de diversos axônios. Essa separação, contudo, não é exclusiva e, assim como a substância cinzenta contém os axônios dos neurônios de circuito local, bem como os segmentos iniciais dos axônios dos neurônios de projeção, também a substância branca não contém apenas axônios, mas também corpos celulares de algumas células de apoio, incluindo oligodendrócitos, astrócitos e alguns raros neurônios. Por fim, em algumas estruturas corticais, há um terceiro padrão de segregação, a **neurópila**, caracterizada por ser uma região principalmente ocupada por processos neuronais (tanto dendritos como axônios), como por fibras gliais. Desta forma, temos a neurópila como uma subdivisão da substância cinzenta. No hipocampo a neurópila encontra-se relativamente segregada em lâminas (nos estratos oriens, radiado e molecular, por exemplo) enquanto no córtex cerebral e nas estruturas subcorticais encontra-se misturada com corpos celulares.

Embriologia e terminologia

A adequada compreensão do padrão de organização do sistema nervoso fica imensamente facilitada sob uma perspectiva evolutiva. Em organismos mais simples, o sistema nervoso é sobretudo uma estrutura linear em formato de tubo. Este tubo tem uma orientação semelhante àquela da nossa medula espinal e, além disso, vários desses organismos mais simples são providos de uma cauda. Assim, os segmentos mais “posteriores” do sistema nervoso, ao longo desse eixo medular, são denominados **caudais**. Em contraposição, os segmentos mais “anteriores” e próximos à face, em latim, *rostrum*, são denominados **rostrais**. Aquelas porções mais próximas do abdome ou ventre são denominadas **ventrais**, enquanto aquelas próximas ao dorso ou costas são denominadas **dorsais**. Essa terminologia bastante simples não gera dúvidas quando se consideram sistemas nervosos que, ao longo de seu processo de maturação, não têm flexuras e dobras. Em nosso caso, o alto grau de encefalização e o crescimento descompassado de certas porções do nosso sistema nervoso terminam por produzir um conjunto de estruturas anatômicas que foram sendo dobradas umas sobre as outras.

Uma regra simples de terminologia que tende a evitar problemas de nomenclatura é imaginarmos não o ser humano em sua posição ereta, mas sim como se fosse um quadrúpede olhando para a frente. Algumas das denominações clássicas mantiveram uma terminologia antiga e são ainda denominadas com termos que hoje seriam considerados inadequados. Assim, temos o núcleo anterior e o núcleo posterior do tálamo que, conforme as regras anteriores, deveriam ser “núcleo rostral” e “núcleo caudal” do tálamo (estes últimos são nomes fictícios que não existem). Da mesma forma, o colículo superior e o inferior deveriam ser dorsal e ventral (mas não são).

De forma geral, o sistema nervoso tem de ser seccionado, fatiado, para conseguirmos estudar suas estruturas internas. Neste sentido, é de fundamental importância que sejam adequadamente compreendidos os planos anatômicos que são empregados neste capítulo e na biologia de forma geral. Os planos ou cortes perpendiculares ao eixo rostro-caudal são denominados **coronais**. Os planos perpendiculares ao eixo dorso-ventral, por sua vez, são denominados horizontais. Já o único plano que passa dividindo

o indivíduo exatamente ao meio, nosso principal eixo de simetria e que resulta em esquerda e direita, denomina-se **sagital** ou **mediano**. Os demais planos paralelos a este, mas que não passam exatamente pelo meio, são denominados **parassagittais** ou **paramedianos**.

Originalmente, durante o desenvolvimento, o sistema nervoso é um tubo orientado sobretudo ao longo do eixo rostro-caudal com poucas compartimentalizações ou curvaturas mais evidentes ou nenhuma. Progressivamente, na porção mais rostral (que mais tarde dará origem ao encéfalo), começam a se diferenciar três vesículas primordiais, **prosencéfalo**, **mesencéfalo** e **rombencéfalo**. A parte caudal que se mantém tubular dará origem à medula espinal. Um dos pontos centrais na formação dessas vesículas é o aparecimento de curvaturas ou flexuras ao longo do animal. As duas principais flexuras são a **cefálica**, na altura do mesencéfalo e transição com o prosencéfalo, e a **cervical**, na porção caudal do rombencéfalo. Mais tarde, estabelece-se uma nova flexura ainda no rombencéfalo denominada flexura **pontina**. Esta última flexura divide o rombencéfalo em **mielencéfalo** (que corresponde ao bulbo encefálico) e **metencéfalo** (que corresponde a ponte e cerebelo). O mesencéfalo não se subdivide, mantém este mesmo nome, e corresponde a uma série de diferentes estruturas encefálicas. Já o prosencéfalo, com a progressão do desenvolvimento embrionário, divide-se em **telencéfalo** (que corresponde à maior porção do nosso encéfalo, o nosso córtex cerebral e núcleos subcorticais) e **diencéfalo** (que corresponde ao tálamo e hipotálamo, bem como a um par de bolsas que dará origem à retina).

Há um importante preceito em biologia que nos permite entender mais facilmente a organização dos sistemas em geral e do sistema nervoso em particular: a **ontogenia recapitula a filogenia**. Dizendo de outra forma, o desenvolvimento de cada indivíduo reconstitui as passagens do desenvolvimento das espécies. Assim, da mesma forma que no embrião de poucas semanas o sistema nervoso é apenas um tubo linear sem praticamente nenhuma curvatura ou compartimento mais dilatado, também o sistema nervoso de organismos mais simples é igualmente organizado. Neste sentido, é importante ter em mente que, de forma geral, o organismo em desenvolvimento não é uma miniatura do organismo adulto. Ao contrário, o sistema nervoso em desenvolvimento é apenas um esboço, que se torna progressivamente mais elaborado até que finalmente seja quase uma versão em miniatura do sistema adulto. Contudo, mesmo após o nascimento, esse sistema ainda tem diferenças, sutis mas importantes, com o de um adulto.

A medula espinal

Já na medula espinal ficam claros dois grandes blocos de neurônios motores e sensoriais, aqueles responsáveis pelo nosso meio interno e os processadores de nossa relação com o mundo externo. Assim, em nossa medula encontram-se os **neurônios sensoriais**, estruturas básicas para que possamos perceber alguns tipos de alterações ambientais, como a temperatura e pressões sobre o nosso corpo (tato), bem como os **neurônios motores**, para agirmos sobre o mundo ao usarmos nossos músculos para nos coçar, segurar um objeto ou puxarmos a mão para junto

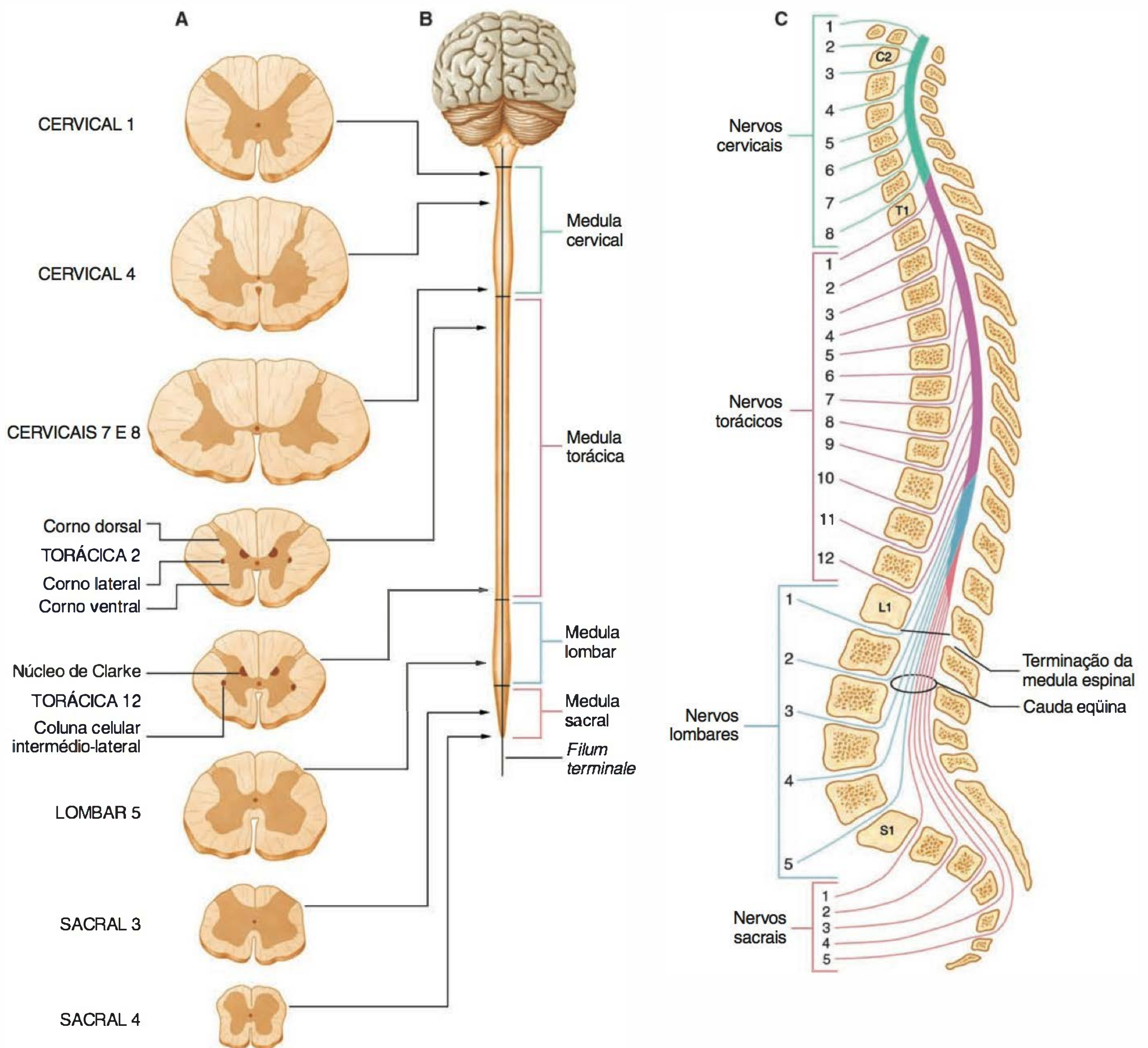


Fig. 10.5 Representação enfatizando a organização do H medular de acordo com o eixo rostro-caudal. Note-se em (A) que o corno ventral é proporcionalmente mais dilatado nas proporções correspondentes aos segmentos apendiculares (braços e pernas). O maior número de neurônios aí localizados resulta nessa maior área de substância cinzenta nesses níveis. Em (C), observe que o descompasso entre a entrada ou saída de um nervo em relação à vértebra é progressivamente maior em níveis mais caudais do cordão medular. Assim, enquanto os nervos que emergem ou entram na medula na segunda vértebra cervical têm acesso praticamente imediato à medula, os nervos que entram ou saem pela primeira vértebra lombar de fato correspondem a neurônios localizados em um nível muito mais rostral da medula espinhal. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 3rd ed. Appleton & Lange, 1991, p. 285, fig. 20.2.)

do corpo imediatamente após um ferimento. Enquanto os primeiros neurônios sensoriais situam-se em uma cadeia ao lado da medula espinhal, seus axônios entram na medula e ali já começam a estabelecer contatos com outros neurônios (por meio das sinapses) em uma região denominada **corno dorsal da medula**. Os neurônios motores medulares, por sua vez, situados no corno ventral da medula espinhal, recebem aferências diretas e indiretas dos neurônios sensoriais

e enviam axônios para os músculos esquelético-estriados em nosso corpo. Assim, a medula tem, de cada lado do corpo (esquerdo e direito), um **corno ventral** e um **corno dorsal**. Esses cornos unem-se na região central e juntos têm o **formato da letra H**, formando o assim chamado H medular. Nesta região central, denominada intermediária, situam-se (entre outros) neurônios sensoriais, viscerais e os neurônios motores viscerais pré-ganglionares.

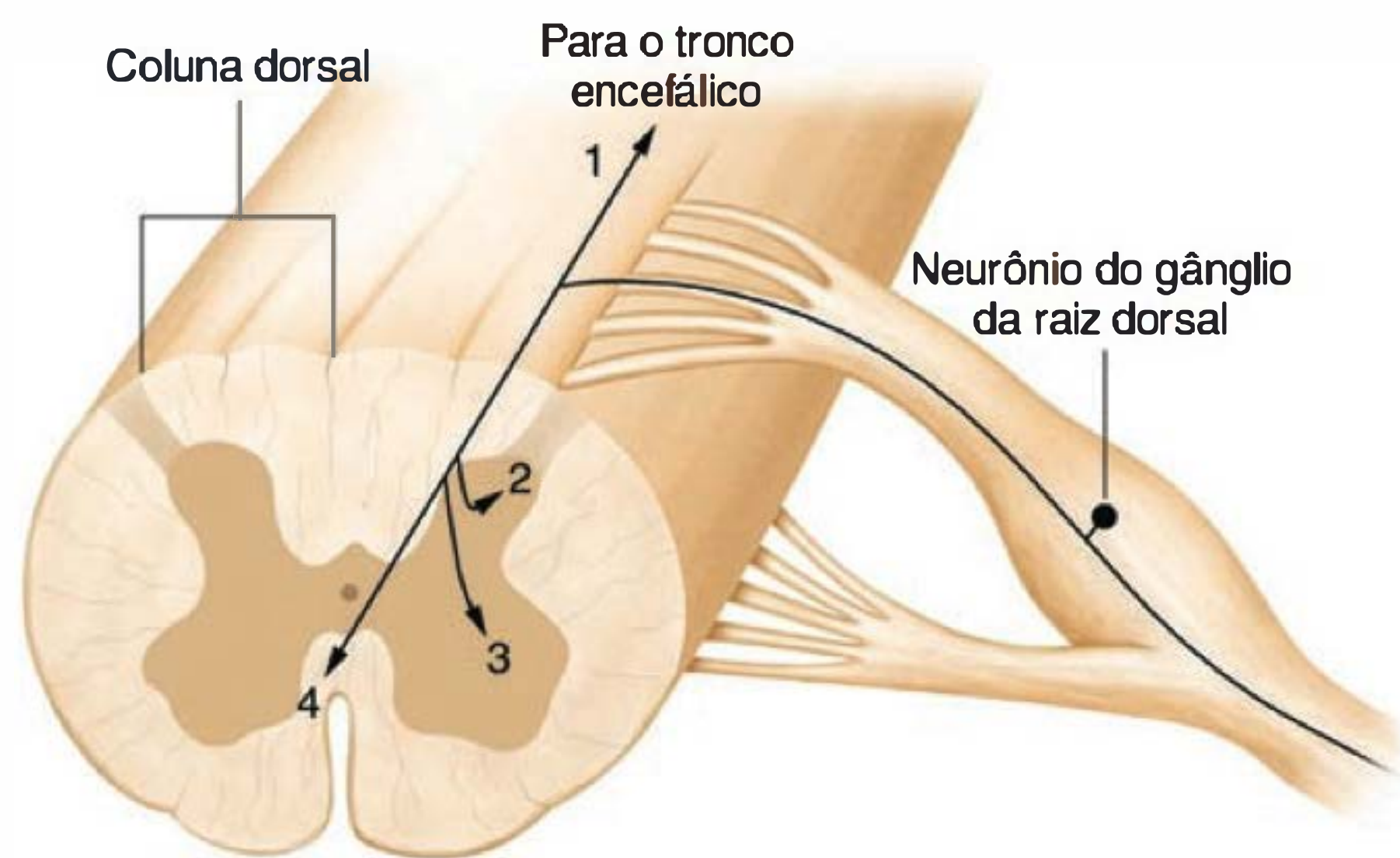


Fig. 10.6 Ainda que freqüentemente a representação de circuitos neuronais pareça envolver apenas um número restrito de neurônios, a realidade é bastante mais complexa. Assim, informações sensoriais trazidas da periferia são simultaneamente repassadas para neurônios sensoriais naquele mesmo nível medular (2), mas também para neurônios equivalentes um pouco mais rostrais (1) e caudais (4), bem como repassadas para outras estruturas diferentes (por exemplo, tronco encefálico) em níveis ainda mais rostrais (1) e, ainda, para os próprios circuitos motores daquele segmento medular (3). (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 3rd ed. Appleton & Lange, 1991, p. 287, fig. 20.5.)

É no H medular que se encontra a imensa maioria dos corpos celulares dos neurônios na medula espinal, caracterizando, assim, a substância cinzenta nessa região. Ao redor de quase todo o H medular, encontram-se fibras longitudinais, geralmente mielinizadas, que levam e trazem informações sensoriais e motoras. Essas fibras são os axônios dos diversos tratos e constituem, assim, a substância branca medular. Na medula espinal, portanto, ao contrário da distribuição do encéfalo, substância branca situa-se majoritariamente externa à substância cinzenta. Os diversos tratos nervosos medulares são como grandes cabos elétricos ou telefônicos, conectando cada domicílio (pequenos pedacinhos na nossa pele) com as centrais processadoras e distribuidoras (como os neurônios do H medular, por exemplo).

Os principais blocos de fibras nervosas (substância branca) que trafegam pela medula podem ser divididos em **coluna ventral**, **coluna dorsal** e **coluna ventrolateral** (ou antêro-lateral). Os axônios motores, assim como os neurônios motores dos músculos estriados, localizam-se na porção ventral da medula, ocupando, assim, a coluna ventral. Os axônios sensoriais associados ao tato refinado da pele, bem como às percepções provenientes de receptores localizados em músculos, tendões e cápsulas articulares, por sua vez ocupam as porções dorsais da medula, ou seja, trafegam pela coluna dorsal. Finalmente, os demais axônios sensoriais trafegam pela coluna ventrolateral, assim como os axônios do trato córtico-espinal responsáveis pela modulação dos neurônios medulares.

A medula humana pode ser dividida, ao longo de seu eixo maior, de acordo com as vértebras da coluna vertebral, nas porções **sacral**, **lombar**, **torácica** e **cervical**. Os diferentes nervos correspondentes a segmentos cutâneos específicos entram na medula espinal de forma organizada e permitem a formação de “mapas” correspondentes ao nível de entrada

(ou saída) da informação na medula. Assim, um evento relativamente freqüente, popularmente chamado de “dor do nervo ciático”, corresponde à compressão de ramos nervosos (nervos) com entrada no nível lombar da medula.

O H medular tem uma área que varia em função da extensão da superfície cutânea correspondente a cada nível da medula espinal. Desta forma, nos níveis da medula correspondentes aos dedos, mãos e braços, o H medular é muito maior, isto é, tem mais neurônios, do que nos segmentos imediatamente acima ou abaixo da medula espinal. Da mesma forma, nos níveis da medula correspondentes aos pés, pernas e coxas, o H medular é igualmente maior, em função da maior superfície cutânea, grande número de músculos e maior especialização motora e sensorial dessa parte do corpo.

É importante notar que a medula espinal é não apenas o elemento primário do sistema nervoso onde se organiza nossa relação com o mundo exterior, mas também um importante nível de organização das porções do sistema nervoso responsáveis pelo equilíbrio dos nossos parâmetros internos (aspectos ligados a digestão, respiração, circulação sanguínea, por exemplo). Esse é o sistema nervoso vegetativo, ou autonômico, que igualmente se organiza em diferentes níveis medulares, com uma divisão simpática associada aos níveis torácicos e lombares da medula, e uma porção parassimpática associada aos níveis craniais, localizada no tronco encefálico, e sacrais da medula. Mais detalhes sobre o SNV e suas divisões (que incluem o sistema nervoso entérico, além do simpático e parassimpático) serão vistos em outro tópico neste capítulo.

Por fim, é importante entendermos que a medula é um importante processador neural e organizador de comportamentos. O reflexo da coceira, assim como a marcha (locomução), têm sua organização primária na medula espinal. Dizendo de outra forma, um animal (aí incluído o ser humano), pode ser capaz de “andar” (ainda que não voluntariamente) mesmo com secção medular completa. A complexidade da marcha serve, assim, para exemplificar a sofisticação e a complexidade dos comportamentos que podem e são organizados por neurônios espinais. Evidentemente, em um animal íntegro (isto é, sem secção da medula espinal), praticamente todas as funções desempenhadas pelos neurônios espinais podem ser moduladas por estruturas superiores como, por exemplo, o tronco encefálico.

O tronco encefálico

Esta estrutura de transição entre o restante do encéfalo e a medula espinal é essencial para nossa vida. Nos neurônios do tronco organiza-se um primeiro controle sobre as funções espinais. Desta forma, as funções sensoriais e motoras da medula espinal em relação à superfície cutânea e músculos esqueléticos são moduladas por neurônios do tronco, assim como o padrão respiratório e a regulação da pressão arterial igualmente se estabelecem a partir da atividade de neurônios do tronco encefálico.

Estando o tronco situado entre a medula e o restante do encéfalo, por aí trafegam todos os sistemas de fibras (tratos) ascendentes e descendentes entre essas duas porções do sistema nervoso central. Além disso, em relação a cabeça e pescoço, o tronco funciona em termos equivalentes à medula espinal, com neurônios do tronco exercendo as funções pri-

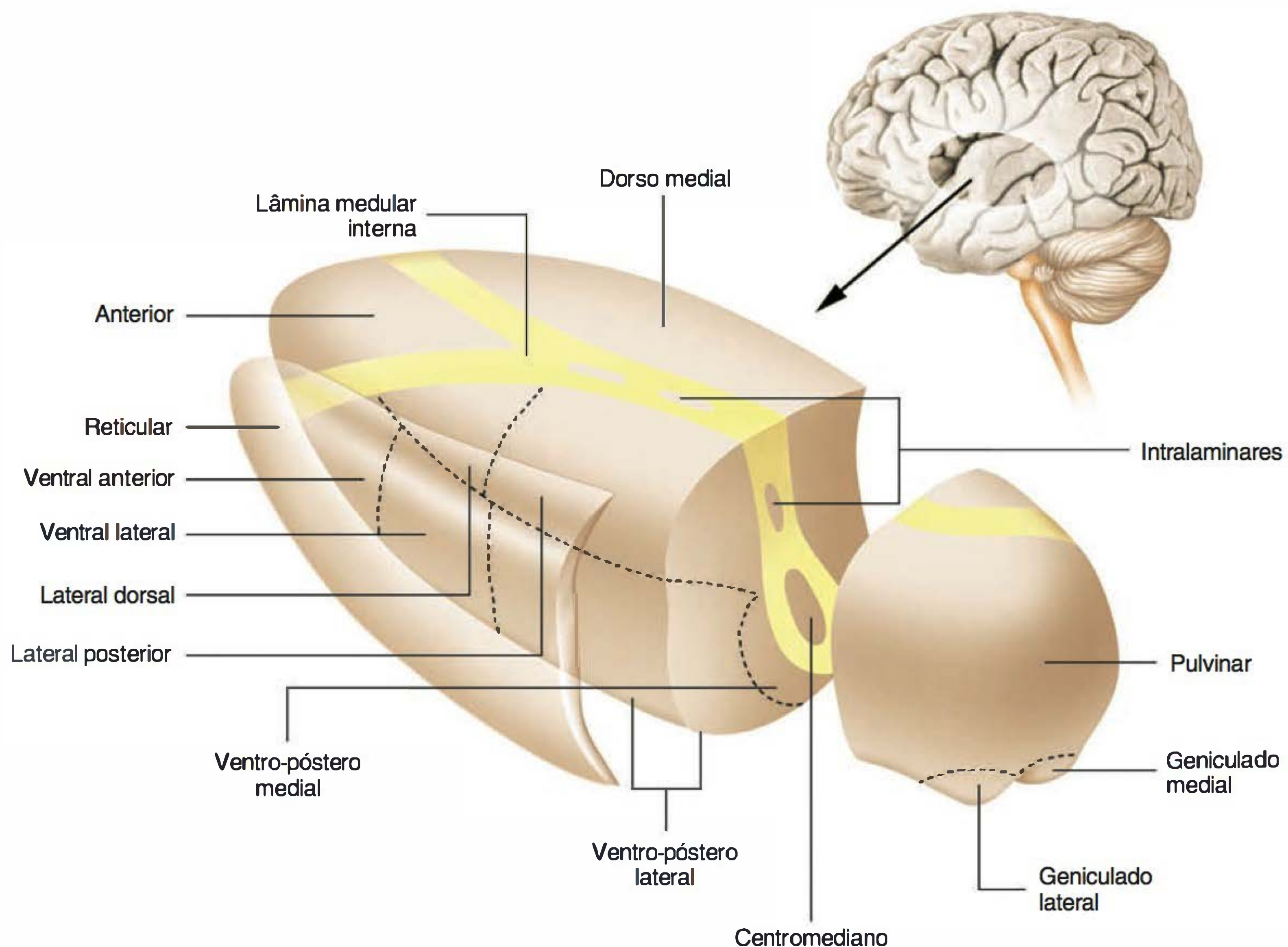


Fig. 10.7 O tálamo é constituído por um conjunto de núcleos bastante distintos entre si, tanto em termos anatômicos como neuroquímicos e funcionais. O tálamo desempenha funções básicas no processamento motor, sensório e vegetativo. Sua atividade é o principal elemento modulador dos padrões elétricos que podem ser medidos por meio do eletroencefalograma. Com a exceção do olfato, todas as informações sensoriais são antes processadas (filtradas) nos tálamos antes de ascenderem ao córtex cerebral. Atenção e alerta são igualmente importantes funções talâmicas. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 3rd ed. Appleton & Lange, 1991, p. 291, fig. 20.9.)

márias de sensibilidade e motricidade da cabeça e pescoço. A sensibilidade da cabeça e pescoço, por exemplo, é feita pelo nervo trigêmeo. Da mesma forma, outros nervos que têm origem no tronco encefálico estão associados a sensibilidade gustativa da língua (facial, glossofaríngeo), movimentação da língua (facial e hipoglosso), visão (óptico), movimentação dos olhos (abducente, troclear e oculomotor), olfação (olfatório), audição (auditivo) e movimentação de ombros e pescoço (acessório). Esses 12 nervos são denominados **pares cranianos**. Além das funções sensoriais e motoras descritas, alguns dos nervos cranianos controlam funções vegetativas ou autonômicas, como o oculomotor, o facial, o glossofaríngeo e o vago. Neste sentido, enquanto alguns desses nervos são apenas motores ou sensoriais, outros são mistos, exercendo ambas as funções.

Em suma, no tronco encefálico situam-se estruturas críticas para o processamento da informação básica à vida. Os controles motores primários para postura e para organização dos padrões de marcha gerados na medula espinal estão situados no tronco encefálico. Da mesma forma, alguns importantes controladores do fluxo de informação sensorial ascendente igualmente encontram-se situados no tronco. Por fim, importantes estruturas responsáveis pela nossa homeostasia (o equilíbrio dos parâmetros do meio

interno, tais como pH sanguíneo, nível de glicose, temperatura etc.) igualmente localizam-se (em parte) no tronco. Os neurônios no tronco organizam-se tanto segundo padrões nucleares bem definidos como em redes difusas e pouco definidas. Uma parte substancial dos neurônios do tronco encefálico tem grande corpo celular e se projeta a grandes distâncias. Além disso, várias estruturas bem definidas em termos neuroquímicos e responsáveis pela inervação de todo o sistema nervoso central igualmente encontram-se no tronco. Assim, por exemplo, os **núcleos da rafe** são uma importante estrutura do tronco encefálico com participação em praticamente todas as funções neurais (dor e analgesia, memória, emoção, ingestão alimentar, motricidade, atenção etc.). Os núcleos da rafe produzem um neurotransmissor denominado **serotonina**. Toda a serotonina liberada em sinapses no sistema nervoso central é produzida em uma das subdivisões dos núcleos da rafe. Seus axônios projetam-se para praticamente todas as demais estruturas do sistema nervoso central, modulando, assim, suas funções.

Desta forma, o tronco encefálico situa-se como um grande controlador e modulador de informações. Estrutura vital para nossas funções mais básicas, o tronco é, por fim, uma área de transição entre o padrão de organização medular e o padrão encefálico. O padrão básico da medula

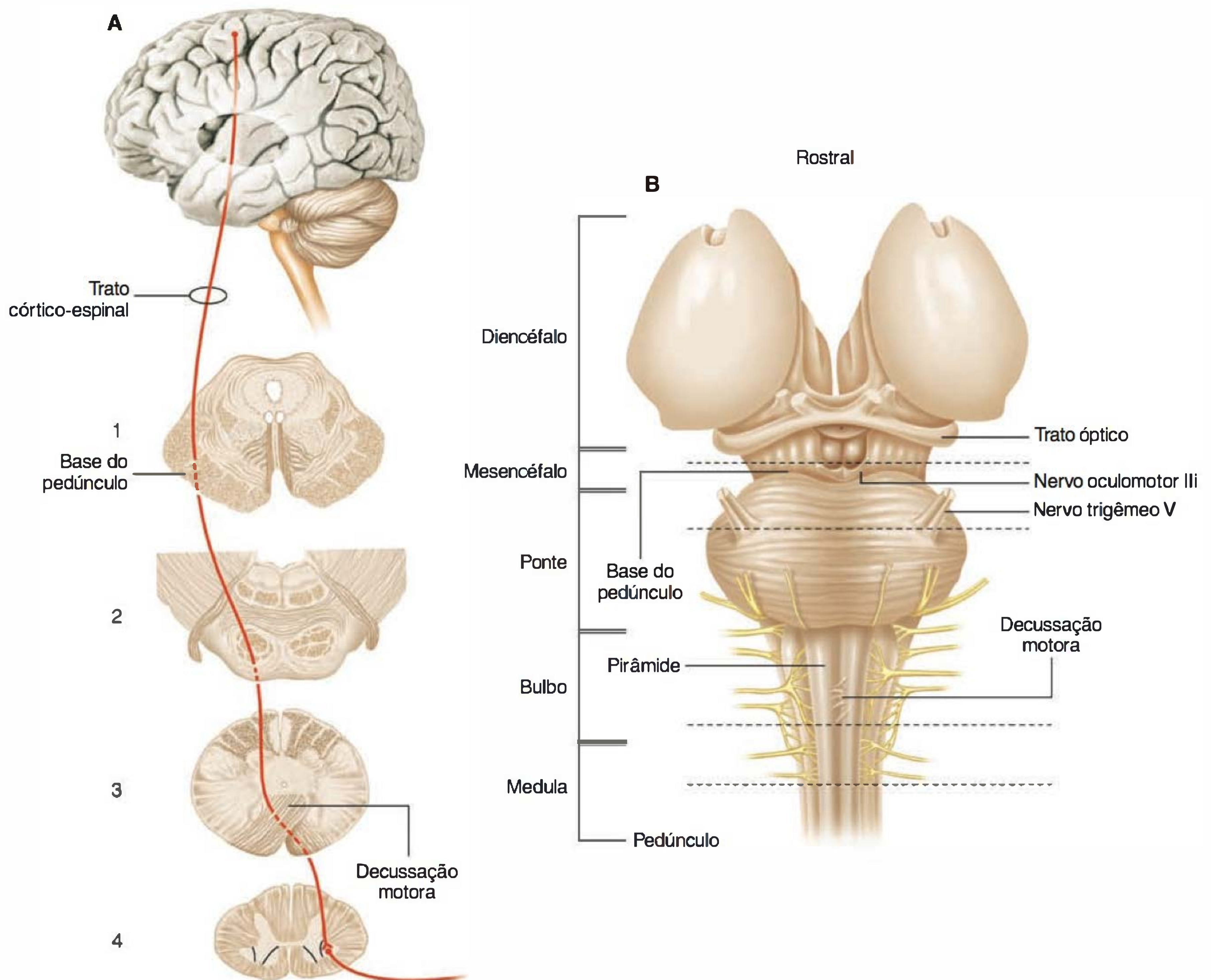


Fig. 10.8 O trato córtico-espinal representa via fundamental para o controle motor voluntário. Originado nos neurônios do córtex motor primário, no giro pré-central, os axônios desse trato trafegam caudalmente até seu destino final, onde contatam (fazem sinapse) os neurônios motores alfa a eles associados. Todo esse controle é exercido de forma cruzada, uma vez que esses axônios cruzam a linha média na decussação motora (corte 3 em A). Em (B), a representação em maior detalhe desta mesma região da decussação motora (também conhecida por decussação das pirâmides). Nesta área situa-se a emergência dos pares cranianos (representados nominalmente nesta figura o trato óptico, o nervo oculomotor e o nervo trigêmeo), bem como as principais estruturas do controle básico de nossas funções vitais (respiração, batimentos cardíacos e sono). (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 3rd ed. Appleton & Lange, 1991, p. 294, fig. 20.12.)

com substância branca sobretudo periférica e substância cinzenta central começa a se alterar no tronco e atinge o padrão inverso (substância branca central e cinzenta periférica) no encéfalo.

O cerebelo

Esta estrutura de origem rombencefálica e depois metencefálica é classicamente associada às funções motoras. Anatomicamente, é a estrutura neural com maior densidade de neurônios. De fato, o cerebelo ocupa apenas 10% do volume do encéfalo e contém cerca de 50% do total de neurônios. Esse “pequeno cérebro”, conforme a tradução literal do latim (*cerebellum*), contém não apenas metade dos neurônios do encéfalo, mas também um padrão de organização

que guarda certa semelhança com aquele do córtex cerebral. Desta forma, ambos têm uma ampla camada superficial com um padrão laminar. Assim também os núcleos subjacentes ao córtex cerebral encontram um paralelo nos núcleos profundos cerebelares.

Em termos funcionais, o cerebelo parece participar não apenas de funções motoras (sua função mais saliente), mas também de funções sensoriais, atencionais e cognitivas. Para tanto, estabelece conexões diretas ou indiretas com praticamente todo o sistema nervoso central. De forma geral, as informações que entram no cerebelo são primeiro processadas nos córtices cerebelares, sendo então repassadas aos núcleos profundos do cerebelo que, por sua vez, estabelecem as vias de saída do cerebelo. Em termos

anatômicos, as informações entram e saem do cerebelo por meio dos três **pedúnculos cerebelares**. Os pedúnculos (do latim, *pequenos pés*) conectam o cerebelo ao tronco encefálico. O pedúnculo **superior** origina-se nos núcleos cerebelares, constituindo a principal via eferente (saída de informações) do cerebelo, e se destina ao núcleo rubro, tálamo e tronco encefálico. Já os pedúnculos **médio** e **inferior** são basicamente vias aferentes trazendo informação para o córtex cerebelar. O pedúnculo médio é constituído pelas fibras musgosas provenientes dos núcleos da ponte (uma das partes do tronco encefálico), ao passo que o pedúnculo inferior é constituído por fibras (axônios) provenientes da oliva inferior, córtex cerebral, tronco encefálico e medula espinal.

As funções cerebelares mais notáveis são motoras, dentre estas destacando-se o controle da postura, do tônus muscular (estado basal de contração dos músculos), a execução de movimentos precisos e delicados, movimentos coordenados, aprendizagem motora e correção de erros. Em termos funcionais, o cerebelo pode ser dividido em uma porção intermédia, ou zona intermédia, com funções mais executivas, e uma porção lateral, os hemisférios laterais, com funções de planejamento e programação. A porção intermédia recebe continuamente informação aferente de músculos, tendões, olhos, aparelho vestibular (equilíbrio) e, em função desses sinais, emite comandos motores de ajuste, correções para adequar o movimento. Exemplos disso manifestam-se quando tropeçamos mas, graças a ajustes ou correções posturais, não caímos. Da mesma forma quando dirigimos a mão para um objeto que subitamente se movimenta um pouco (movido pelo vento, por exemplo) e, assim, temos que reajustar nosso gesto. A porção lateral do cerebelo é essencial para que, ao longo da vida, possamos aprender novas seqüências motoras e elaborar novas e melhores estratégias de ajustes motores e posturais. Exemplos dessas estratégias incluem, por exemplo, a melhor maneira para enfrentar quedas. Crianças aprendendo a andar logo percebem que cair sentado é melhor que cair de frente. É a porção lateral que também realiza as funções cognitivas, atencionais e de planejamento (e, portanto, não motoras) do cerebelo.

A grande densidade neuronal do cerebelo é contraposta com uma reduzida variedade de tipos neuronais. De fato, há apenas cinco tipos básicos de neurônios no cerebelo, dos quais quatro utilizam um mesmo tipo de neurotransmissor. Esse neurotransmissor, um aminoácido denominado **ácido gama-aminobutírico** e conhecido pela abreviatura GABA, é inibitório na maioria das sinapses. Assim, o cerebelo tem, à primeira vista, uma situação paradoxal onde a imensa maioria dos neurônios inibe seus vizinhos. Esse, no entanto, é um arranjo que se encontra também em outras estruturas neurais. Nestes casos, um neurônio inibitório pode inibir um segundo neurônio inibitório, assim gerando uma supressão da atividade deste segundo neurônio. Como esse segundo neurônio é inibitório, a supressão de sua atividade significa que seus alvos ficam sem inibição (desinibidos), podendo, assim, agir sobre seus alvos. Esse esquema de dupla inibição propicia um excelente formato para liberar a atividade de um grupo de neurônios. Assim, um padrão de resposta pré-programada, como os movimentos para prevenir um tombo, pode ser rapidamente acionado e utilizado graças ao padrão de dupla inibição.

O diencefalo

Esta estrutura de origem prosencefálica corresponde ao hipotálamo e ao tálamo. O **hipotálamo** está intimamente associado ao controle da homeostasia, sendo constituído por neurônios no sentido clássico, bem como por neurônios que exercem sobretudo um controle por meio de hormônios. Os textos mais antigos localizam no hipotálamo os **centros** da fome, da saciedade, da sede, do ciclo sono-vigília, entre outros. No entendimento atual dos processos fisiológicos, essas estruturas hipotalâmicas perderam o nome de centros face à melhor compreensão dos circuitos (conjunto de estruturas) que atuam em cada um desses processos. Já o tálamo constitui uma estação quase obrigatória na passagem da informação de e para o córtex cerebral. Nesta posição o **tálamo** modula as aferências sensoriais primárias, bem como as aferências provenientes das demais estruturas. Assim, as vias tálamo-corticais e as alças de controle córtico-talâmicas são críticas para percepção sensorial, controle motor, regulação do nível de alerta e estado de sono-vigília. Os termos tálamo e hipotálamo igualmente derivam do latim, significando, respectivamente, "leito conjugal" (para indicar sua estreita relação com o córtex cerebral) e "pequeno quarto" (apenas em função de sua proximidade ao tálamo e menor tamanho).

O hipotálamo organiza-se em pequenos núcleos, que atuam coordenando funções vitais básicas. Vários dos neurônios no hipotálamo atuam com um ritmo de atividade neural com forte componente intrínseco. Neurônios com esse tipo de padrão podem genericamente ser denominados **marcapasso**. Os **neurônios marcapasso** mais notáveis (estes não localizados no hipotálamo) são aqueles que governam o ritmo dos batimentos cardíacos e o padrão respiratório. Assim, esses neurônios marcapasso definem de forma rítmica nossa temperatura corpórea (que oscila ao longo do dia), o ciclo menstrual nas mulheres (com um período médio de cerca de 28 dias) e assim por diante. Por outro lado, a atividade desses neurônios pode ser influenciada por diversos fatores, como toxinas bacterianas ou virais que, modificando indiretamente a atividade desses neurônios, promovem um aumento da nossa temperatura (febre). Desta forma, a atividade regulatória exercida pelos neurônios do hipotálamo tem, por um lado, um padrão basal de atividade (marcapasso) e, de outro, é suscetível às influências ambientais (como no caso da febre). Por fim, o hipotálamo é também importante para a definição de comportamentos em seu nível mais primário. Assim, a estimulação de certos núcleos no hipotálamo produz ataques de raiva. Esses ataques de raiva, ainda que não dirigidos a um alvo específico (afinal, são desencadeados artificialmente por meio de estimulação elétrica), são bastante organizados do ponto de vista fisiológico. Neste sentido, são acompanhados de aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, arreganhar de dentes, piloereção e dilatação de pupilas. A caracterização dessa função hipotalâmica permite definir melhor sua função, entendida, assim, como a de organizar pacotes comportamentais básicos para a vida com todos os ajustes viscerais necessários para a adequada execução desses comportamentos. Desse modo, comer implica procurar comida, preparar o corpo para obter o alimento (o que às vezes envolve luta), ingerir o alimento (salivação, mastigação) e, ao final, digerir. Da

mesma forma, outros pacotes comportamentais básicos para a sobrevivência são igualmente organizados com a participação de áreas hipotalâmicas específicas.

O tálamo é igualmente constituído por diversos núcleos, cada um dos quais associado a uma função específica. Em linhas gerais, o tálamo pode ser dividido em **específico**, mais diretamente associado a uma dada função (sensória ou motora, por exemplo), e **não-específico (inespecífico)**. A palavra de ação que melhor descreve as funções talâmicas é **modular**. O tálamo, nesse caso, serve de filtro atenuando ou eliminando o acesso de informações sensoriais aos setores de processamento do córtex cerebral. Ótimo exemplo desse processamento é o nosso descaso com informações sensoriais que julgamos menos relevantes em um dado momento. Por exemplo, ao ignorarmos um som (ruído do trânsito ou de várias pessoas conversando) para nos concentrarmos em outro (chamada do telefone celular ou do nosso nome), em parte estamos usando o tálamo para essa filtragem. Nesta mesma linha, é possível também entendermos o processo pelo lado da amplificação da informação relevante ao invés da diminuição da irrelevante. Assim sendo, a melhor definição para as funções do tálamo é a de **modulador**. Em termos motores, o tálamo igualmente permite coordenar a atividade de diferentes grupos de neurônios e, assim, modular o padrão geral de disparo de potenciais de ação. Por fim, o tálamo inespecífico (que, ao contrário do nome, tem hoje suas funções bem definidas) serve para modular os demais núcleos talâmicos.

Em resumo, hipotálamo e tálamo são estruturas com funções distintas, ainda que com a mesma origem embrionária e semelhante denominação. O hipotálamo define a constância de nosso meio interno mesmo face às variações do ambiente que nos cerca (meio externo) como parte da homeostase. O tálamo modula as informações que entram e saem do córtex cerebral, definindo, assim, o nível de atividade do córtex e o nosso processamento consciente.

O telencéfalo

Esta estrutura de origem prosencefálica é aquilo que deveria ser chamado de cérebro. A generalização da palavra cérebro faz com que esta seja usada como sinônimo de encéfalo. Como vimos, encéfalo é tudo o que está na caixa craniana, e cérebro é apenas uma das partes desse todo (ainda que a maior em volume). O telencéfalo inclui tanto estruturas corticais (laminadas), como núcleos profundos e, entre um e outro, importantes tratos axonais.

Nas estruturas corticais, destaca-se o **neocórtex**, camada de células que reveste a maior parte do encéfalo. Nessa estrutura de seis camadas, são feitos os processamentos finais da informação sensorial, motora, cognitiva e emocional. É o neocórtex, em última análise, que nos permite ser humanos. A sofisticação de nossas funções neurais em todas as esferas decorre da organização desta estrutura, ou melhor, destas estruturas. De fato, ainda que o neocórtex possa ser referido genericamente como uma única estrutura, tendo em vista sua origem embrionária e padrão geral de organização, suas múltiplas funções em geral fazem com que este seja analisado como se fosse múltiplas estruturas. Assim, o neocórtex associado às funções visuais é uma área de estudo em si, com nomenclatura própria e padrões específicos de conexões. O padrão de divisão fun-

cional em sensorial, motor e associativo parece dar conta adequadamente da divisão do neocórtex em unidades funcionais.

Além do neocórtex, temos ainda o **paleocórtex** e o **arquicórtex**. Estas outras estruturas corticais têm formas de organização mais simples, contando com menos de seis camadas de células. O córtex cerebral pode ser dividido em lobos (frontal, temporal, parietal, occipital) além do **hipocampo**. Os lobos frontal, parietal e occipital são neocórtex. O lobo temporal tem partes neocórtex e partes paleocórtex. Por fim, uma estrutura profunda associada ao lobo temporal, o hipocampo, representa o arquicórtex. Toda a informação sensorial primariamente destinada ao neocórtex é antes processada pelo tálamo. Assim, o olfato, como a única informação sensorial primariamente destinada ao arquicórtex, não é processado antes pelo tálamo, escapando, portanto, desse filtro.

As diversas camadas do neocórtex (numeradas em algarismos romanos de I a VI) realizam diferentes etapas do processamento da informação. Na **camada I** (sem células) distribuem-se os axônios que fazem conexões intracorticais em um dado hemisfério. As informações que chegam do tálamo entram pela **camada IV**, enquanto aquelas que se destinam ao tálamo saem pela **camada VI**. Nas **camadas II e III** situam-se os neurônios que fazem a transferência de informações entre áreas corticais, sendo a camada II associada a trocas no mesmo hemisfério e a camada III entre diferentes hemisférios. A partir da lâmina V é feita a projeção para estruturas subcorticais (como o estriado, o tronco encefálico e a medula espinal). A entrada de informações originadas em outras áreas corticais é feita para neurônios nas lâminas II, IV e V, enquanto os sistemas modulatórios do tronco encefálico (como o da serotonina, originado no núcleo da rafe) projetam-se para todas as camadas neocorticais. Este padrão de organização laminar permite que se depreendam as funções de uma dada área do neocórtex, quase que apenas com base no arranjo dessas camadas. Assim, a arquitetura ou disposição dessas células (citoarquitetura) é a base para o desenvolvimento das funções em uma dada área. Nesta linha, o córtex motor primário tem uma camada V (contendo neurônios que fazem projeção subcortical) mais espessa, enquanto o córtex sensorial primário tem uma camada IV (contendo neurônios que recebem aferências talâmicas) mais grossa.

Dentre as estruturas profundas do telencéfalo incluem-se diversos núcleos, agrupados funcionalmente em diferentes blocos. Um desses blocos de estruturas telencefálicas subcorticais são os **núcleos da base**. A porção telencefálica dos núcleos da base congrega os núcleos caudado, putâmen (juntos constituem o estriado) e o globo pálido. Fazem parte, ainda, dos núcleos da base, estruturas não telencefálicas como a **substância negra** e o **núcleo subtalâmico**. Um outro bloco de estruturas subcorticais telencefálicas são os **núcleos do prosencéfalo basal**. Neste rol incluem-se os núcleos do septo e da substância inominada com importantes neurônios colinérgicos, que se projetam para diversas estruturas telencefálicas. Por fim, a **amígdala** (não confundir com a tonsila palatina na faringe) é também uma importante estrutura subcortical. De forma geral, as estruturas subcorticais modulam o funcionamento do neocórtex, sendo críticas para a expressão emocional, aprendizagem, memória e atenção. Comportamentos de

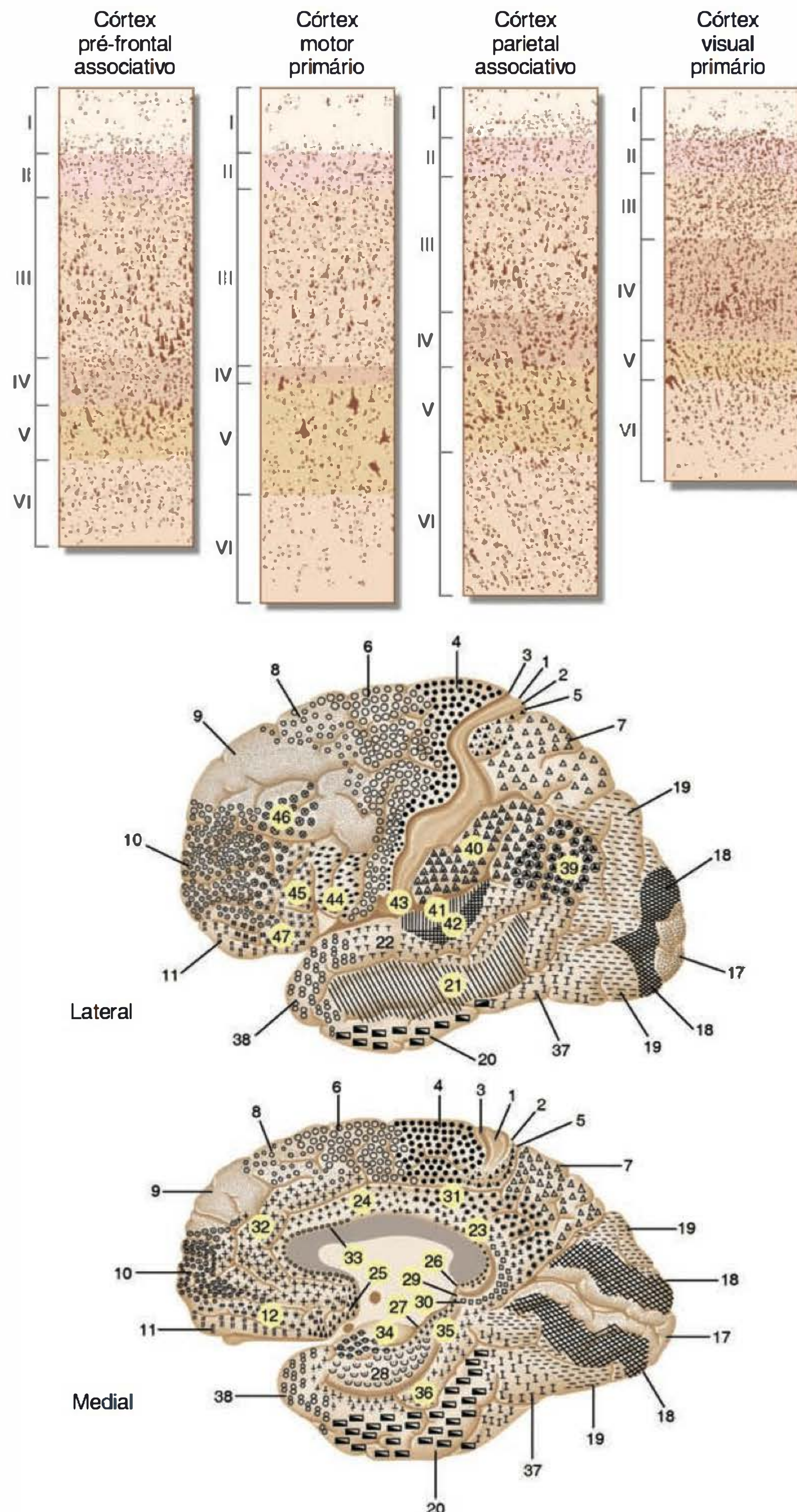


Fig. 10.9 No início do século XX o córtex cerebral foi definido em 52 regiões citoarquitetônicas distintas, pelo neurologista alemão Korbinian Brodman. Hoje sabemos que a distinção histológica dessas áreas neocorticais corresponde, de fato, a especializações associadas a diferentes funções neurais. Assim, o córtex pré-frontal associativo tem uma espessura da camada II e sobretudo da camada III, camadas onde se situam neurônios que fazem conexões com outros neurônios corticais, notavelmente maior (em termos relativos às demais camadas). Desta maneira, a função associativa, aqui traduzida como a de juntar informações entre áreas neocorticais diversas, fica evidentemente privilegiada. De forma semelhante, a espessa camada V (quando comparada com a dos outros córtices) do córtex motor primário faculta a esta área amplas capacidades em termos de conexões que saem do córtex, portanto eferentes (e, neste caso, motoras). Note-se que no córtex parietal associativo há a espessa camada VI, a partir da qual saem axônios destinados para os núcleos talâmicos, neste caso permitindo a integração de informações moduladas de forma recíproca (já que a maioria das informações sensoriais passa pelo tálamo antes de chegar ao córtex cerebral). Por fim, a maior proporção da camada IV, no córtex visual primário, permite inferir sua função sensorial básica, visto que nesta camada situam-se os neurônios que recebem as projeções talâmicas. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 4th ed. McGraw-Hill; 2000, p. 328, fig. 17.7.)

repetição, normais e patológicos, dependem também criticamente das estruturas subcorticais.

Há, ainda, um outro agrupamento, anatomicamente arbitrário mas funcionalmente relevante, de estruturas (em parte pertencentes ao telencéfalo), que é denominado **sistema límbico**. Neste termo incluem-se partes do neocórtex (córtices pré-frontal medial e orbital, giro do cíngulo), hipocampo, amígdala e o septo, além de porções do diencéfalo (núcleo mediodorsal do tálamo, hipotálamo). Estas estruturas seriam críticas para vários dos comportamentos relativos à vida social dos mamíferos (cuidado com a prole e relações de subordinação e hierarquia, por exemplo). Partes essenciais do sistema límbico, o hipocampo e a amígdala, são ainda críticos para a memória e respostas emocionais. No hipocampo, a informação sensória é comparada com informações anteriores e, assim, avaliado seu grau de novidade. Essa função de comparador é, em parte, análoga à de um indexador catalográfico ou bibliotecário, e permite armazenar adequadamente uma nova informação na “prateleira” adequada. Da mesma forma, a amígdala permite reagirmos com medo, mesmo a estímulos a que nunca antes fomos expostos (digamos um gato frente a um cachorro sem nunca ter tido contato prévio), assim como nos permite aprender a temer novos estímulos.

Dentre as fibras mais relevantes do telencéfalo está o **corpo caloso** que, juntamente com a comissura anterior, permite a comunicação inter-hemisférica. Da mesma forma, as projeções do tálamo para o neocórtex e deste para o tálamo reúnem-se em outro grande trato, a cápsula interna. Por aí trafegam, ainda, as projeções do neocórtex para o tronco encefálico. De fato, todas as conexões ascendentes e descendente do córtex cerebral passam pela cápsula interna. Finalmente, o **fórnix** é a via de ligação entre o hipocampo e o hipotálamo.

Em suma, o telencéfalo, a porção mais evidente do encéfalo humano, é crítico para tudo aquilo que entendemos como vida inteligente e como parte integrante das funções humanas. Sua lesão não determina a morte, visto que estruturas do diencéfalo, mesencéfalo, tronco encefálico e medula espinal é que são críticas para nossas funções vitais. A lesão do telencéfalo, no entanto, elimina nossa capacidade de reconhecer um filho, de cantar ou compor uma música, de pensar e planejar e de executar a maior das capacidades humanas: nos expressar por meio da linguagem. O telencéfalo é, assim, o principal responsável pela unificação daquilo que nos define como indivíduos.

DIVISÕES FUNCIONAIS DO SISTEMA NERVOSO

Sistema sensório

O sistema sensório organiza-se segundo um mesmo padrão básico, independentemente da modalidade de informação sensória. Mais do que **transmitir** fielmente a informação, o sistema sensório **modula** a informação de forma a amplificar os aspectos mais relevantes para o organismo e minimizar os aspectos menos importantes. Assim, nosso sistema sensório deve ser visto como um transmissor imperfeito da informação, mas que ao mesmo tempo permite extrair informações relevantes, mesmo dentro de uma balbúrdia ou confusão de estímulos. Esta função básica do sistema

sensório pode ser definida, portanto, como **geração de contraste**. O aumento da relação sinal/ruído é obtido de diversas formas, mas em todas é essencial a participação das sinapses.

Cada **neurônio sensório** está conectado por meio de cadeias específicas a outros grupos de neurônios no sistema nervoso. Assim, caracteriza-se um padrão de transmissão da informação ponto a ponto, onde o estímulo de um dado neurônio sensório associa-se à ativação de um dado neurônio medular, talâmico e neocortical. Desta forma, o contato de uma penugem sobre a polpa do indicador ativa sensorialmente apenas neurônios em uma dada cadeia específica. Um estímulo de outra natureza (uma agulhada), nesta mesma região, ativa uma outra cadeia de neurônios e assim por diante. A este princípio denomina-se **modalidade**. Assim, os neurônios de cada cadeia sensória são específicos para cada modalidade sensória. Evidentemente, há também o princípio da **localização**, onde estímulos em uma porção do campo visual (por exemplo) estimulam apenas os fotorreceptores (receptores para luz, cones e bastonetes) de uma dada região da retina. Além disso, no sistema sensório a frequência de potenciais de ação codifica a **intensidade** do estímulo sensório. Finalmente, a **duração** do evento sensório acaba sendo codificada pela duração da alteração na frequência dos potenciais de ação.

A informação sensória captada por receptores em diversas partes de nosso corpo é repassada sucessivamente para neurônios subseqüentes em uma cadeia de processadores internos. Entre cada elemento na cadeia de neurônios, desde o receptor até o neocórtex, a informação tem que passar pelas sinapses. Contudo, muito mais do que meramente uma instância de repasse das informações, nas sinapses a informação acaba sendo modificada. O primeiro neurônio sensório é denominado **neurônio de primeira ordem**. Sucessivamente, os demais neurônios vão sendo denominados de segunda ordem, terceira ordem e assim por diante. Frequentemente, o neocórtex contém neurônios de quarta ou de quinta ordem. A cada nível de passagem da informação, de neurônios de uma ordem para a ordem subseqüente, a informação é modulada de forma a privilegiar a atividade em um determinado conjunto de neurônios em detrimento de outros. Esse resultado se deve a neurônios que fazem um processo denominado **inibição lateral**. Graças a esse processo, ao final da cadeia de processamento no neocórtex, a atividade (frequência de potenciais de ação) de certos neurônios aumenta e a de seus vizinhos imediatos diminui, caracterizando geração de contraste. Além desse controle lateral do fluxo de informações, há ainda um **controle descendente** onde o córtex controla estruturas no tronco, regulando a subida das informações a outras áreas corticais. Esses dois modos de processamento combinados (inibição lateral e controle descendente) permitem, assim, um apreciável ganho de sinal (maior destaque para as características relevantes dos estímulos sensoriais) no sistema.

Sistema motor

O sistema motor igualmente se estabelece com base em princípios hierárquicos, onde estruturas encefálicas modulam a atividade de estruturas do tálamo e tronco e estas, por sua vez, definem os padrões dos neurônios motores medulares. Na medula, o equivalente do neurônio sensório

primário é o **neurônio motor alfa**, a partir do qual saem os axônios que definem a contração dos músculos do sistema musculoesquelético. Todo o sistema é governado em níveis hierárquicos, que podem operar de forma independente ou subordinada.

A missão primordial do sistema motor pode ser definida como a de **gerar comportamentos**. Essa geração de comportamentos compreende as diversas formas de interagirmos com o mundo que nos cerca e é, de modo geral, descrita por verbos de ação: sorrir, falar, correr, comer, olhar, pegar. Em suas formas mais básicas, os atos motores são desencadeados por circuitos apenas medulares (ou apenas de tronco encefálico em alguns casos específicos). Nesse padrão incluem-se os diversos **reflexos**, respostas involuntárias, estereotipadas a estímulos específicos. O reflexo de sucção de um recém-nascido é uma dessas respostas estereotipadas. Trata-se de uma resposta motora pré-programada em resposta a um dado estímulo. Para os recém-nascidos, mesmo sem nunca antes ter tido essa experiência, o estímulo tátil no céu da boca (palato) desencadeia uma movimentação coordenada de diversos músculos, provomovendo, assim, a sucção. Esta resposta, crítica para a sobrevivência do indivíduo, pode evidentemente ser modulada por estruturas corticais da mesma forma que diversos outros reflexos. Assim, os reflexos (ou movimentos involuntários) dão uma boa idéia de um nível básico de organização neuronal, capaz de promover um comportamento organizado, independente e ao mesmo tempo subordinado a comando superior.

Os reflexos existem desde níveis bastante simples, envolvendo apenas poucos neurônios, até os mais elaborados, envolvendo diversos níveis de estruturas. Diferentemente dos reflexos, os **atos motores voluntários** requerem sempre grandes conjuntos de neurônios, sendo, em parte, inatos, em parte, aprendidos. Assim, à medida que nos desenvolvemos, ampliamos nosso repertório de movimentos e combinações de movimentos, aumentando nossos recursos de interação com o mundo. Enquanto uma pessoa que nunca aprendeu a nadar move os braços e pernas descoordenadamente, quando subitamente lançada à água, pessoas que sabem nadar movimentam compassadamente braços e pernas, conseguindo movimentar-se voluntariamente na água. Movimentar braços e pernas, neste caso, é quase uma resposta reflexa instintiva. Movimentá-los coordenadamente é o fruto natural da repetição e adaptação da resposta instintiva, é a aprendizagem motora. Esta aprendizagem só é possível graças a um encéfalo íntegro contendo cerebelo, neocórtex, tálamo e núcleos da base.

À medida que aprendemos diversas seqüências motoras, estas podem ficar armazenadas e passar ao repertório de gestos automáticos, aqueles que executamos sem ter que “pensar”. No encéfalo, temos estruturas motoras com acesso direto aos neurônios motores alfa, como o córtex motor primário e o núcleo rubro (que recebe projeções do cerebelo intermédio), ao lado de estruturas motoras sem acesso direto, como os núcleos da base e o cerebelo. De forma geral, as estruturas com acesso direto definem os grupos musculares a serem recrutados em um dado movimento, bem como a intensidade desse recrutamento. Já as estruturas com acesso indireto modulam esse “pacote motor”. Definem a cronologia de ativação, refinando as informações relativas a velocidade e força,

e estabelecendo bases comparativas com movimentos semelhantes anteriormente executados. O sistema motor musculoesquelético é a base de nossa interação com o mundo. Ele nos dá acesso a alimentos e nos permite evitar riscos e ameaças. Permite, ainda, sabermos, mesmo que de forma indireta, das intenções de outros animais e sobretudo na nossa própria espécie. Os atos motores voluntários são a ferramenta básica de modificação do mundo que nos cerca.

Sistema vegetativo

Da mesma forma que temos sistemas dedicados à percepção de variações ambientais e para a geração de comportamentos, temos também sistemas sensórios e motores para controle de aspectos funcionais internos ao nosso organismo. Esses sistemas medem as variações de nossos parâmetros internos e promovem ajustes de forma a manter esses parâmetros dentro de certas faixas de variação (níveis de normalidade). A ativação dos sistemas sensórios vegetativos gera freqüentemente respostas motoras conjugadas entre o componente musculoesquelético e o componente eferente vegetativo. Assim, comer, por exemplo, implica não só a movimentação de músculos visando mastigação e deglutição, mas também aumento do fluxo sanguíneo para esses músculos esqueléticos e produção de saliva, suco gástrico e movimentos intestinais rítmicos (peristaltismo). Por outro lado, o comportamento de comer pode ter sido desencadeado pela detecção de estímulos químicos, como níveis de açúcar ou de certos aminoácidos no sangue, ou, ainda, pelo condicionamento decorrente da ingestão alimentar regular em horários predefinidos.

O **sistema vegetativo** é, assim, responsável por funções básicas essenciais para sobrevivência. A manutenção destes parâmetros freqüentemente implica o controle das funções de diversas vísceras (pulmão, coração, intestino etc.). Assim, a regulação da atividade metabólica em um dado tecido será função do fluxo de sangue para aquele tecido. O fluxo de sangue é regulado pelo grau de contração dos vasos sanguíneos, pelo volume do sangue circulante, pela força e freqüência de contração do coração. Cada um desses parâmetros pode ser controlado de forma independente pelo sistema vegetativo. Além disso, a regulação metabólica daquele tecido vai depender do nível de oxigênio, glicose e aminoácidos no sangue. Já estes aspectos dependem da regulação pelo sistema nervoso vegetativo das funções pulmonares (freqüência respiratória, volume de ar inspirado, nível de extração de oxigênio nos alvéolos pulmonares), hepáticas (produção de glicose no fígado) e pancreáticas (nível de insulina para propiciar a absorção de glicose). Fica, portanto, clara a ação conjugada do sistema nervoso vegetativo sobre seus alvos (as vísceras) para a execução das diversas tarefas de ajuste do meio interno (regulação metabólica, neste exemplo).

As ações do sistema nervoso vegetativo são exercidas sobre músculos e glândulas. Os músculos são o estriado cardíaco e os diversos músculos lisos presentes nas vísceras (esôfago, estômago, intestino, bexiga urinária) e vasos sanguíneos (sobretudo nas artérias). Em termos funcionais, o sistema vegetativo pode ser dividido em três porções, o simpático, o parassimpático e o entérico. Estas três porções têm um componente motor e um sensório. O funcio-

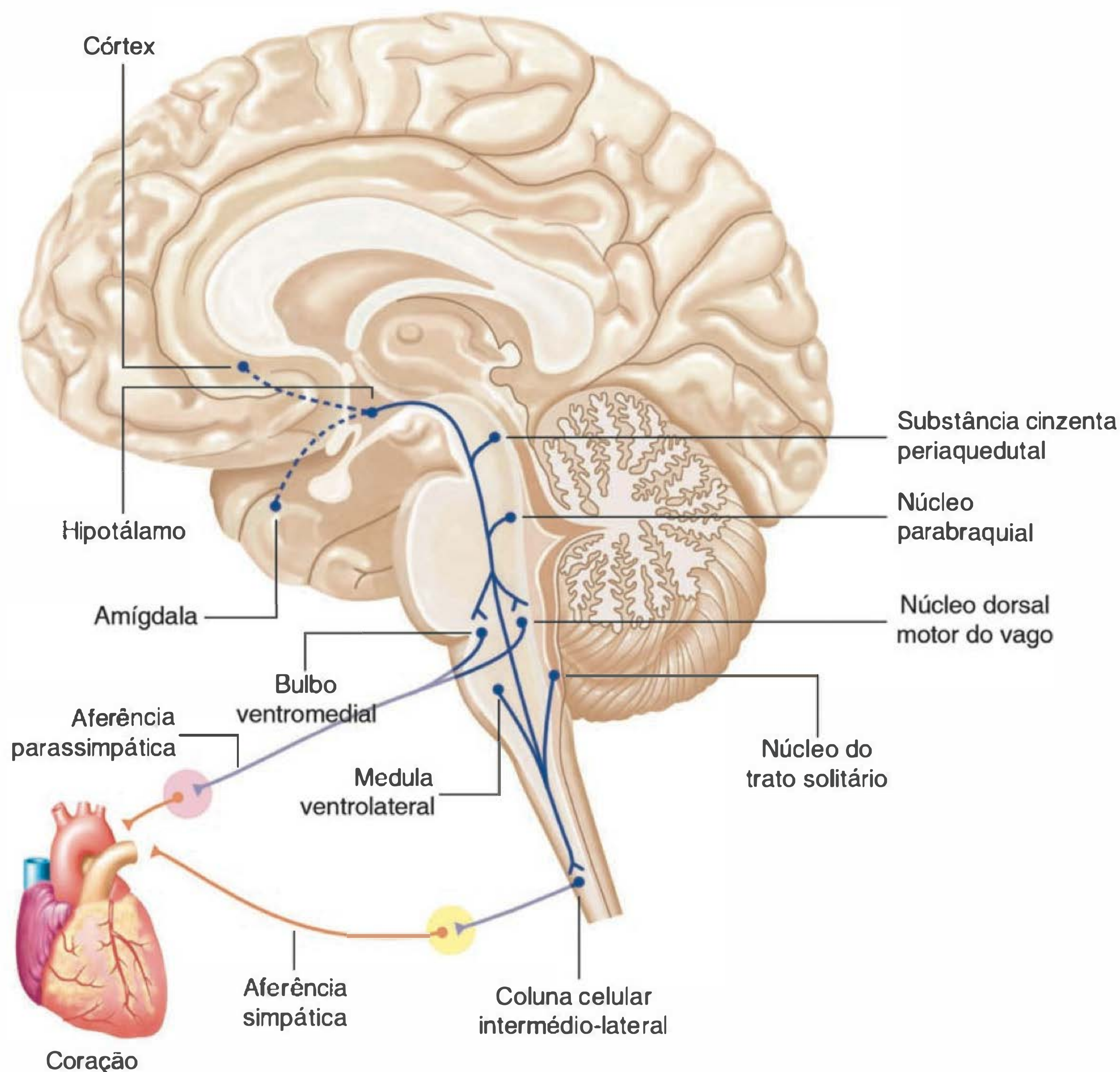


Fig. 10.10 Algumas áreas envolvidas no controle da frequência e da força de contração do coração. A representação pontilhada para o neocórtex, amígdala e substância cinzenta periaquedutal indica atividade associada a modulação do sistema. Assim, quando temos medo ou pavor, é a atividade decorrente dessas áreas que modula o sistema, aumentando a frequência cardíaca. As demais áreas representadas neste esquema indicam um controle central de atividade cardíaca, cujo editor final é o sistema nervoso vegetativo, por meio das porções simpática e parassimpática. A participação da porção ventrolateral do bulbo na regulação cardiovascular foi descrita por um eminente fisiologista brasileiro, Pedro G. Guertzenstein (1938-1994). (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 4th ed. McGraw-Hill; 2000, p. 975, fig. 49.10.)

namento dessas três porções é coordenado de forma tal que, mesmo sendo independentes entre si, o resultado de suas ações é, no final, concordante. Assim, um ajuste como, por exemplo, a redução de níveis altos de pressão arterial, pode-se dar tanto por uma ação parassimpática (redução da frequência cardíaca) como simpática (redução da força contrátil). Neste caso, o aumento da frequência de potenciais de ação no parassimpático teria ocorrido de forma concomitante à diminuição da frequência de potenciais de ação no simpático.

A ativação do sistema nervoso vegetativo é também importante para nossa própria percepção das emoções. Assim, sentimos ainda mais ansiedade quando percebemos que nossas mãos estão molhadas de suor. Da mesma maneira, a percepção de sensações vagas como “nó no estô-

mago” ou “aperto no peito”, tontura, igualmente serve para nos instruir sobre como nosso sistema nervoso e, por seu intermédio, nosso corpo, está reagindo a determinados estímulos de natureza emocional. Em suma, ainda que com a função primária de regular nossos parâmetros internos, o sistema vegetativo participa também de nossa vida de relação. Um sistema primitivo em seu padrão de organização, o sistema nervoso vegetativo é base primeira para a nossa vida.

LEITURA ADICIONAL

1. Discurso introdutório em homenagem aos ganhadores do Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 1906. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1906/press.html

2. Chklovskii DB, Koulakov AA. Maps in the brain: What can we learn from them? *Annual Review of Neuroscience*, 2004; 27:369-392.
3. Graziano M. The organization of behavioral repertoire in motor cortex. *Annual Review of Neuroscience*, 2006; 29:105-134.
4. Herculano-Houzel S, Mota B, Lent R. Cell scaling rules in rodent brains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006; 103:12138-12143.
5. Toga AW, Thompson PM, Mori S, Amunts K, Zilles K. Towards multimodal atlases of the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2006; 7:952-966.

BASES DA FISILOGIA SENSORIAL

Luiz Carlos L. Silveira

Classificações do sistema sensorial

- Classificação anatômica
- Classificação biofísica

Recepção e transdução da informação sensorial

- Fototransdução
- Quimiotransdução
- Quimiotransdução olfativa
- Quimiotransdução gustativa
- Mecanotransdução
- Mecanotransdução auditiva

Codificação da informação sensorial: intensidade, propriedades temporais e espaciais do estímulo; campos receptivos; qualidade sensorial e espaços sensoriais

- Codificação da intensidade do estímulo
- Codificação das propriedades temporais do estímulo: intervalo de amostragem no tempo
- Codificação das propriedades espaciais do estímulo: intervalo de amostragem no espaço, campo receptivo
- Codificação espectral: intervalo de amostragem nas frequências temporais e espaciais
- Codificação da qualidade sensorial: espaços sensoriais

Organização topográfica do processamento sensorial: do neurônio primário ao córtex sensorial

- Organização topográfica

Bases psicofísicas da fisiologia sensorial: detecção, identificação e discriminação sensorial

- Limiares de detecção
 - Limiares de discriminação
 - Magnitude da sensação
 - Teoria de detecção de sinais
-

CLASSIFICAÇÕES DO SISTEMA SENSORIAL

A ocupação dos diversos nichos ecológicos pelas espécies animais compreendeu o desenvolvimento de um sistema nervoso sofisticado, permitindo aos indivíduos de cada espécie manter uma troca contínua de informação com o meio ambiente. Eles assim obtêm, através de diversos mecanismos neurais, as informações necessárias que lhes revelam as características mais importantes do meio circunjacente e dos objetos à sua volta. Por outro lado, eles atuam continuamente no meio ambiente através de um outro conjunto de mecanismos neurais, movendo-se nesse meio e o modificando. Essas atividades constituem uma parte fundamental da sobrevivência do indivíduo e da sua espécie e são estritamente dependentes da integridade do sistema nervoso. Didaticamente, os mecanismos neurais que permitem a interação do indivíduo com o meio ambiente são divididos em **processos sensoriais** (sensitivos ou receptivos) e **motores** da vida de relação.

Além disso, o sistema nervoso recebe um outro conjunto de informações proveniente do meio interno, relatando continuamente os valores dos parâmetros físico-químicos essenciais desse meio e o estado dos diversos órgãos do corpo. Essa informação é usada pelo sistema nervoso para promover ajustes delicados nesses parâmetros, como, por exemplo, o nível de pressão arterial ou a concentração de O_2 no sangue, regulando a atividade de diversos órgãos e sistemas, como o coração e o sistema respiratório. De forma semelhante à mencionada para a relação do sistema nervoso com o meio ambiente, os mecanismos neurais que permitem a interação do sistema nervoso com o meio interno são divididos em **processos receptivos** e **motores** da vida vegetativa.

Essa divisão dos sistemas receptivos para transferência de informação proveniente do meio ambiente ou do meio interno tem duas importantes conseqüências. A primeira é que o grau de consciência com que o ser humano processa essas informações é bastante variável. Assim, em muitas situações tem-se conhecimento vívido da informação proveniente do meio externo (p. ex., uma cena visual), enquanto aquela proveniente do meio interno muitas vezes

é processada nalgum recanto obscuro da mente ou mesmo de forma inteiramente inconsciente (p. ex., o nível de pressão arterial). Conseqüentemente, o uso do termo sensorial deve ser visto com reservas quando se lida com processos receptivos que não originam sensações.

A segunda é que são centros e vias neurais muito diferentes que fazem uso dessas duas classes de informação e sua análise é feita geralmente de forma separada. De um lado, estudam-se os chamados **sentidos**, classicamente divididos em somestesia, gustação, audição, equilíbrio, visão e olfação, e os processos cognitivos associados, assim como o vasto conjunto de informação provido por eles, que é usado para o planejamento, as ações, a postura e o movimento. De outro lado, estuda-se a regulação neural das funções orgânicas e o que costuma ser chamado de sistema nervoso autônomo.

Existem diversas maneiras de classificar o sistema sensorial, além da grande divisão mencionada nos parágrafos anteriores, e para o leitor deve ficar claro que esse esforço tem fins inteiramente didáticos, sendo a realidade cheia de casos particulares ou violações desses esquemas classificatórios. A seguir são apresentadas duas maneiras relativamente simples de divisão do sistema sensorial, de acordo com suas características anatômicas ou dos princípios biofísicos de transformação sensorial.

Classificação anatômica

O sistema sensorial pode ser dividido anatomicamente de acordo com a localização dos receptores sensoriais (as células ou prolongamentos celulares que recebem os estímulos provenientes do meio ambiente ou interno) em:

i) **Sistemas sensoriais especiais**, quando os receptores sensoriais estão restritos a determinados tecidos específicos do corpo. Aqui se incluem os sistemas olfativo, visual, vestibular, auditivo e gustativo. Noutras espécies são encontrados sistemas sensoriais especiais que não existem no homem e nos demais primatas como, por exemplo, o sis-

tema das fossetas laterais das cobras, responsável pela “visão infravermelha” desses animais.

ii) **Sistema sensorial geral** (somático), cujos receptores estão distribuídos em quase todos os órgãos ou tecidos corporais. Ele ainda pode ser subdividido em exterorreceptivo, propriorreceptivo e interorreceptivo, conforme esses receptores estejam situados em tecidos de origem ectodérmica (pele), mesodérmica (articulações, tendões e músculos) ou endodérmica (vísceras).

Classificação biofísica

O sistema sensorial pode ser dividido de acordo com o princípio físico-químico subjacente à transformação de energia que ocorre nos seus receptores sensoriais em (Tabela 11.1):

i) **Sistemas sensoriais mecanorreceptivos**, cujos receptores têm mecanismos especiais para detecção de energia mecânica. Compreendem o sistema vestibular, auditivo e parte do sistema sensorial somático (detecção de toque e pressão na pele, posição articular, comprimento e tensão muscular, tensão na parede dos vasos e das vísceras).

ii) **Sistemas sensoriais quimiorreceptivos**, cujos receptores têm mecanismos especiais de reconhecimento de certas substâncias químicas. Compreendem o sistema olfativo, o sistema gustativo e parte do sistema sensorial somático (detecção de substâncias químicas ao longo do tubo digestivo, da concentração de CO₂ e O₂ no sangue, entre outros).

iii) **Sistemas sensoriais termorreceptivos**, cujos receptores são particularmente sensíveis à variação da temperatura ambiente e fazem parte do sistema sensorial somático (detecção de frio e calor).

iv) **Sistemas sensoriais fotorreceptivos**, cujos receptores têm mecanismos especiais para detectar energia eletromagnética na faixa visível. Eles compreendem, no homem, unicamente o sistema visual, embora a pineal possa abrigar um outro sistema fotorreceptivo em determinados répteis.

Tabela 11.1 Divisão biofísica do sistema sensorial humano de acordo com o tipo de transdução sensorial		
Sistema Sensorial	Classificação	Receptores (Localização)
Olfação	Quimiorreceptivo	Células olfativas (epitélio olfativo)
Visão	Fotorreceptivo	Cones e bastonetes (retina)
Equilíbrio	Mecanorreceptivo	Células ciliadas (máculas do sáculo e utrículo, cristas ampolares dos canais semicirculares)
Audição	Mecanorreceptivo	Células ciliadas internas e externas (órgão espiral de Corti da cóclea)
Gustação	Quimiorreceptivo	Células gustativas (bulbos olfativos)
Somestesia	Mecanorreceptivo	Células de Merkel, corpúsculos de Meissner, Krause, Paccini e Ruffini, terminações associadas aos pêlos (lanceoladas, pilo-Ruffini), terminações nervosas livres (pele)
Somestesia	Quimiorreceptivo	Terminações nervosas livres (pele)
Somestesia	Termorreceptivo	Terminações nervosas livres para frio ou calor (pele)
Somestesia	Nocirreceptivo	Terminações nervosas livres (pele)
Somestesia	Mecanorreceptivo	Corpúsculos de Golgi e Ruffini (articulações)
Somestesia	Mecanorreceptivo	Órgão tendinoso de Golgi (tendões)
Somestesia	Mecanorreceptivo	Terminações primárias e secundárias dos fusos musculares (músculos esqueléticos)

v) **Sistemas sensoriais nocirreceptivos**, compreendendo um grupo especial de receptores sensíveis a estímulos mecânicos, químicos e térmicos que são capazes de agredir o organismo e produzir as sensações de dor primária ou secundária.

RECEPÇÃO E TRANSDUÇÃO DA INFORMAÇÃO SENSORIAL

Os receptores sensoriais são os locais onde os estímulos do meio ambiente ou interno atuam sobre o sistema nervoso. Nesses receptores ocorre a transformação da energia do estímulo em variações do potencial da membrana plasmática e inicia-se o processo de codificação da informação sobre o que está ocorrendo naqueles meios. Essa informação será usada subsequente pelo sistema nervoso na elaboração de respostas apropriadas às necessidades do organismo.

O aspecto mais difícil e interessante do estudo dos sistemas biológicos ou puramente físico-químicos consiste na caracterização dos processos que ocorrem nas interfaces entre sistemas vizinhos. Embora as leis físico-químicas sejam igualmente aplicáveis a todos os sistemas, as condições dentro de cada um deles podem ser tão particulares, que os fenômenos de interface acabam envolvendo transformações energéticas notáveis. É o caso, por exemplo, da enorme atenuação de amplitude sofrida por uma radiação sonora quando ela atravessa interfaces ar/água, um fenômeno diretamente importante para entender-se o papel da cadeia ossicular da orelha média.

Nas células animais, a bicamada lipídica que constitui a membrana plasmática é o local onde os meios intracelular e extracelular interagem, sendo o seu estudo ilustrativo dos fenômenos particulares das interfaces entre sistemas. Por exemplo, na distância correspondente à espessura da membrana plasmática ocorre uma queda de tensão elétrica de aproximadamente 75 mV/7,5 nm, ou seja, 10.000.000 V/m, um valor tão grande quanto aqueles encontrados em aceleradores de partículas! Não é de surpreender que certas proteínas integrais da membrana, que funcionam como canais iônicos, sejam extremamente sensíveis a variações desse campo elétrico, que as levam a modificar sua permeabilidade a íons.

Outros fenômenos observados na membrana plasmática, como o bombeamento de íons para fora do equilíbrio e o armazenamento de energia potencial eletroquímica para pronto uso em processos de transferência de soluto ou de sinalização, ou as propriedades mecânicas sofisticadas da matriz lipídica, ilustram a natureza particular das interfaces entre sistemas. A transformação de energia que ocorre nos receptores sensoriais, permitindo a transferência de informação do meio externo ou interno para o sistema nervoso, é estreitamente ligada aos fenômenos hiper-críticos que ocorrem na membrana plasmática desses receptores.

A transferência de informação entre dois sistemas envolve sempre algum tipo de transformação de energia. Muitas vezes, existem dispositivos específicos para executar essa operação, os quais são chamados **transdutores**. No estudo de instrumentação elétrico-eletrônica, dedica-se uma atenção especial ao estudo dos diversos dispositivos ou equipamentos que convertem grandezas físicas não

elétricas, como temperatura, calor ou pressão, em sinais elétricos.

No sistema nervoso, os receptores sensoriais funcionam como transdutores, transformando a energia do estímulo numa variação gradativa do potencial da membrana plasmática chamada **potencial receptor**. Também é usado o termo **potencial gerador**, quando esse potencial gradativo gera potenciais de ação em regiões da membrana com alta densidade de canais de sódio dependentes de voltagem da fibra nervosa associada ao receptor. Noutras situações, entretanto, o potencial receptor modula a liberação de neurotransmissor, o qual então atuará numa segunda célula nervosa, transferindo a informação sinapticamente.

Há algumas décadas, o conhecimento sobre os mecanismos da transdução sensorial limitava-se à morfologia e à fisiologia dos receptores ao nível celular. Mais recentemente, foi possível avançar para o nível molecular. O ponto de partida foi a compreensão da membrana plasmática como uma matriz lipídica fluida, tendo nela embebida uma diversidade de proteínas integrais, cada uma delas responsável por uma função específica de interação da célula com o meio extracelular. São essas proteínas integrais os componentes celulares da transdução sensorial e o entendimento de como elas executam essa função é essencial para a compreensão de como a transdução realmente acontece em cada receptor.

Curiosamente, apesar da diversidade dos receptores sensoriais (Tabela 11.1), à medida que se conhece mais sobre as proteínas integrais da membrana que são responsáveis pelo processo, verifica-se que as soluções adotadas pela natureza dependem de um número pequeno de grandes famílias protéicas. Por exemplo, é notável que os processos de transdução sensorial na visão, olfação e gustação para os sabores amargo, doce e umami, dependam igualmente da mesma superfamília de proteínas integrais com sete domínios transmembranares e grande homologia estrutural. Além disso, membros dessa superfamília protéica também estão envolvidos noutros processos de sinalização, como a transmissão sináptica, onde funcionam como receptores metabotrópicos de neurotransmissores, ou de conversão de energia, como a bacteriorrodopsina, bomba de prótons do archaean *Halo-bacterium salinarum*. O mesmo pode ser dito de diversos tipos de mecanotransdução, os quais parecem depender de proteínas integrais sensíveis à deformação mecânica da membrana plasmática dos receptores, as quais pertencem a determinadas famílias protéicas.

Fototransdução

A fototransdução ocorre em praticamente todas as formas de vida, incluindo animais, plantas, fungos, eucariotos unicelulares e procariotos. Nos seres mais simples, desprovidos de olhos, a fototransdução serve para o monitoramento da intensidade da luz ambiente e para desencadear uma série de respostas comportamentais e metabólicas. Nos animais sofisticados, que apareceram a partir da chamada “explosão do Cambriano”, as células fotorreceptivas juntam-se a outras células para formar olhos, estruturas capazes de extrair da luz incidente uma grande variedade de informação sobre como a intensidade luminosa varia no espaço e no tempo, o que tem um imenso significado para a sobrevivência dos organismos móveis. Os invertebrados possuem olhos

baseados em diversos princípios ópticos, enquanto os vertebrados possuem olhos simples refrativos.

As **células fotorreceptoras** encontradas nos olhos apresentam especializações da membrana plasmática – microvilos ou cílios modificados formando dobras da membrana – adequadas à demanda do sistema visual de grande sensibilidade e rapidez de resposta à luz em ângulos de incidência estreitos. De acordo com o tipo de especializações, as células fotorreceptoras oculares dividem-se em **rabdoméricas** ou **ciliares**, com suas opsinas e elementos da cascata de fototransdução próprios, embora semelhantes em linhas gerais e pertencentes às mesmas grandes famílias protéicas (Figura 11.1). As células fotorreceptoras dos vertebrados são todas ciliares e compreendem duas classes morfológica e funcionalmente diversas, **cones** e **bastonetes**. O estímulo adequado para essas células compreende radiação eletromagnética com comprimento de onda do violeta ao vermelho (380-780 nm), sendo que em muitos vertebrados a sensibilidade se estende ao ultravioleta.

As **opsinas** são os elementos fotossensíveis dos cones e bastonetes. Elas são proteínas integrais da membrana plasmática acopladas à proteína G, possuem sete segmentos transmembranares e um cromóforo, o **11-*cis* retinal**, situado no centro da molécula. Ele está covalentemente ligado à apoproteína por uma ligação tipo base de Schiff a um aminoácido lisina situado no meio do sétimo segmento transmembranar. Na retina humana, existem quatro tipos de opsinas, cada uma delas presente em uma classe celular diferente: três opsinas de cones (S, M e L) e uma opsina de bastonetes. Os genes que codificam as opsinas dos bastonetes e dos cones S ocorrem no genoma humano em autossomas como uma única cópia, sendo o primeiro no cromossoma 3 e o segundo no cromossoma 7. Por outro lado, os genes que codificam as opsinas M e L estão localizados no cromossoma X, ocorrendo em um arranjo de até seis cópias – geralmente uma do gene L e as demais do M. Em todas as opsinas de mamíferos, inclusive as humanas, o retinal é derivado da vitamina A1 e, assim, elas podem ser chamadas genericamente de rodopsinas (embora o termo muitas vezes seja reservado às opsinas presentes em bastonetes). Noutras opsinas de vertebrados o retinal é derivado da vitamina A2 e, nesse caso, elas são chamadas de porfiropsinas.

A cascata de fototransdução é semelhante em todos os cones e bastonetes da retina do homem e dos demais vertebrados. (i) A absorção de um fóton pelo 11-*cis* retinal leva à sua isomerização para *trans* retinal e liberação de energia que ativa a rodopsina. (ii) A rodopsina ativa uma proteína G (transducina). (iii) A proteína G ativa uma fosfodiesterase. (iv) A fosfodiesterase transforma guanosina monofosfato cíclico (cGMP) em guanosina monofosfato (GMP). (v) A concentração intracitoplasmática de cGMP regula a permeabilidade de um canal de cátions da membrana plasmática dos cones e bastonetes. Esse canal pertence à família de canais dependentes de nucleotídeos cíclicos. Ele é formado por subunidades com seis segmentos transmembranares e um segmento estendendo-se no poro iônico, guardando certa semelhança com os canais de Na⁺ e K⁺ dependentes de voltagem do potencial de ação (Cap. 6) e os canais de Ca²⁺ que disparam a liberação de neurotransmissores por ocasião da transmissão sináptica (Cap. 8), com os quais podem constituir uma

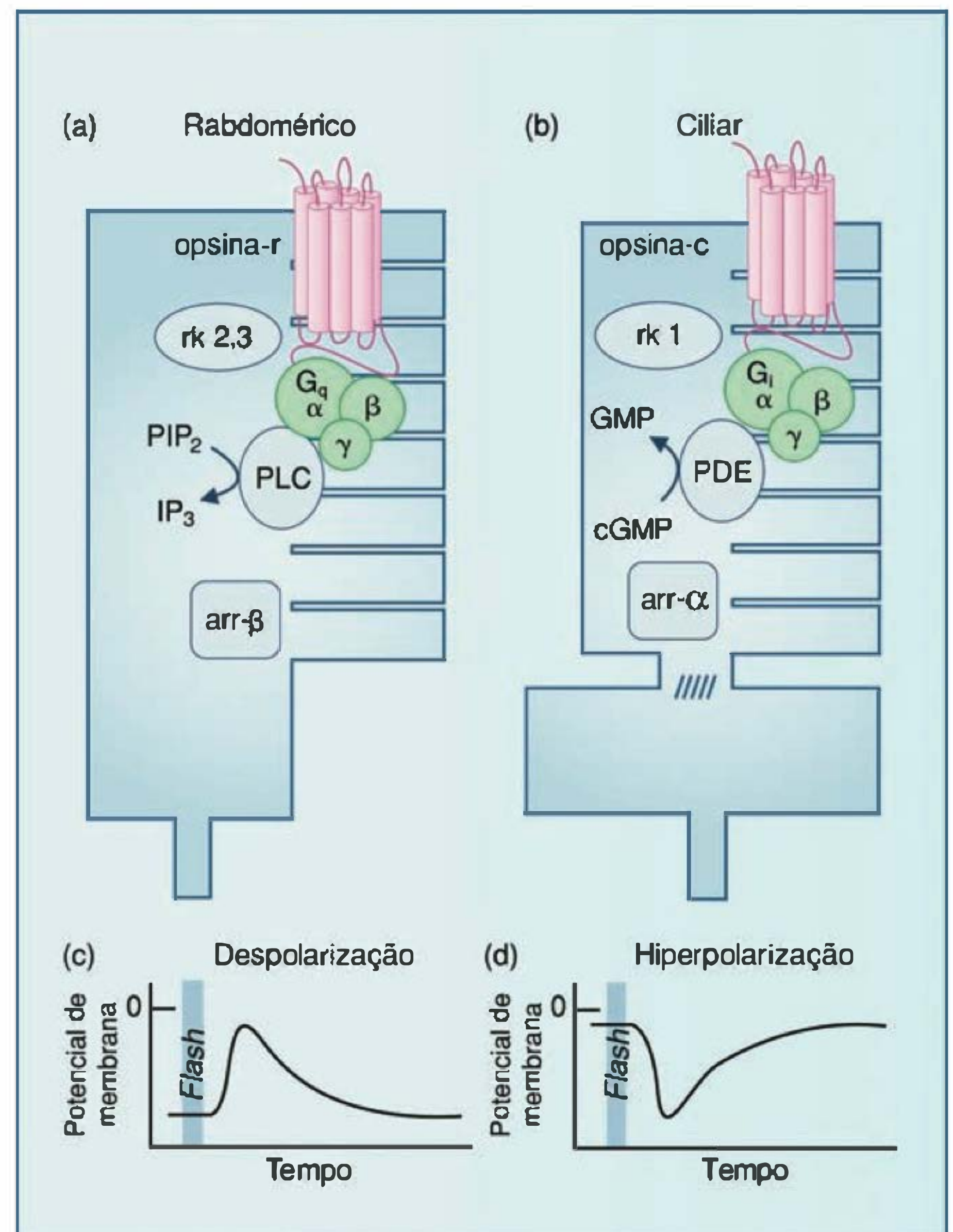


Fig. 11.1 (A) Fotorreceptor rabdomérico. (B) Fotorreceptor ciliar. Os dois tipos são encontrados em vários grupos de Bilateria. As opsinas e proteínas da cascata de fototransdução são semelhantes nos dois tipos, mas têm suas próprias particularidades. A opsina (r ou c) absorve luz por meio de um cromóforo retinal e ativa uma proteína G (G_q ou G_i) composta de três subunidades (α , β , γ). (C) Nos fotorreceptores rabdoméricos, a proteína G ativa uma fosfolipase C (PLC) que converte PIP_2 (fosfatidilinositol bisfosfato) em IP_3 (inositol trisfosfato), o qual abre canais de Ca^{2+} de reservatórios intracelulares; o Ca^{2+} ativa canais de cátions TRP da membrana plasmática, levando à despolarização da membrana. (D) Nos fotorreceptores ciliares, a proteína G ativa uma fosfodiesterase (PDE), a qual transforma cGMP (guanosina monofosfato cíclico) em GMP (guanosina monofosfato), o que promove o fechamento de um canal de cátions da membrana plasmática dependente de cGMP e leva à hiperpolarização da membrana. Outros elementos da cascata de fototransdução, como a arrestina (arr- β e arr- α) e a opsina quinase (rk 2, 3 e rk 1), os quais terminam o processo iniciado pela luz, também funcionam paralelamente nos dois tipos de fotorreceptores. (Modificado de Nilson DE. Eye evolution: a question of genetic promiscuity. *Current Opinion in Neurobiology*, 2004;14:407-414.)

superfamília primordial. Por esse canal entram Na⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺, enquanto sai K⁺, tendo um potencial de equilíbrio próximo de 0 mV. Na ausência de estimulação luminosa, esse canal determina o valor do potencial de membrana de repouso juntamente com outros canais de membrana, notadamente canais de K⁺. Nessa condição, o potencial de membrana de repouso permanece em torno de $E_m = E_{\text{interno}} - E_{\text{externo}} = -30$ mV. Quando ocorre a diminuição

da permeabilidade do canal de cátions dependente de GMP pela estimulação luminosa, o potencial de membrana passa a ser dominado pelos canais de K^+ e a célula se hiperpolariza até cerca de $E_m = -60$ mV. Essa hiperpolarização do potencial de membrana devido à estimulação luminosa constitui o potencial receptor dos cones ou bastonetes. (vi) A hiperpolarização da membrana leva à diminuição da liberação de glutamato pelo processo axonal dos cones e bastonetes, o que sinaliza aos neurônios seguintes que houve um aumento de luz nessa região da retina. Quando ocorre diminuição de luz numa região da retina, a seqüência de fenômenos acima se inverte, ocorrendo aumento da liberação de glutamato.

O sinal proveniente dos cones e bastonetes é transmitido ao longo dos circuitos retinianos e, em seguida, distribuído pelos axônios do nervo óptico (II par craniano) para diversos centros mesencefálicos e diencefálicos e, daí, para o córtex cerebral. As células bipolares, que são as células retinianas de segunda ordem, podem ser excitadas ou inibidas pelo glutamato, conforme tenham, respectivamente, receptores glutamatérgicos ionotrópicos (AMPA ou kainato) ou metabotrópicos (mGlu6) nos dendritos que recebem sinapse dos fotorreceptores. Conseqüentemente, ao longo da via visual, um conjunto de neurônios é excitado pelo aumento da luz, enquanto outros são excitados pela diminuição da luz numa dada região da retina (neurônios *on* e *off*, respectivamente).

Dois outros aspectos da fototransdução merecem menção e servem de exemplo para fenômenos semelhantes que ocorrem noutros tipos de transdução sensorial.

O primeiro deles é como o sistema visual, através de pequenas mudanças na seqüência de aminoácidos de um único tipo básico, obtém rodopsinas com diferentes faixas de absorção espectral, permitindo duas funções importantes: (i) estender a faixa de sensibilidade à luz através da soma das sensibilidades espectrais; (ii) realizar discriminação de cores, através da diferenciação das sensibilidades espectrais de dois ou mais pigmentos. A forma e a extensão das curvas de absorção espectral das rodopsinas são iguais em todas elas, uma vez que são determinadas pelos estados de vibração do retinal e, dessa forma, não estão sujeitas à modificação pelos aminoácidos da cadeia protéica. Por outro lado, a posição da curva de absorção no eixo de comprimentos de onda é determinada pela interação do retinal com certos aminoácidos da cadeia protéica. Nos pigmentos visuais com pico de absorção > 440 nm, a base de Schiff é protonada, contendo uma carga positiva que é parcialmente deslocalizada pelas estruturas ressonantes alternadas da molécula do retinal. Um aumento na deslocalização provoca um desvio para o vermelho e uma diminuição leva a um desvio para o azul da curva de sensibilidade espectral da rodopsina, o que é obtido pela modificação do microambiente eletrônico do 11-*cis* retinal através de trocas de aminoácidos próximos. Por exemplo, três posições na seqüência de aminoácidos têm efeitos significativos na sintonia espectral para aquelas rodopsinas com pico de absorção > 500 nm: o aminoácido 180, situado no quarto segmento transmembranar, e os aminoácidos 277 e 285, situados no sexto segmento transmembranar, explicando a maior parte da diferença entre as rodopsinas dos cones M e L da retina humana, cujos picos de absorção estão situados em 530 nm e 558 nm, respectivamente.

A modificação de um receptor para torná-lo sensível a diferentes tipos de estímulo dentro de um mesmo contínuo, como comprimento de onda na visão, é um mecanismo geral dos sistemas sensoriais. Adiante será mostrada sua importância para a olfação e a gustação.

O segundo aspecto digno de nota é como o fotorreceptor controla sua própria sensibilidade ao estímulo luminoso, um processo conhecido como adaptação ao escuro ou ao claro (Figura 11.2). A concentração de Ca^{2+} no citoplasma do fotorreceptor ($[Ca^{2+}]_{int}$) depende do canal de cátions dependente de cGMP, o qual permite a entrada de Ca^{2+} a favor do seu gradiente eletroquímico, e do transportador secundário de Ca^{2+} , o qual transporta Ca^{2+} para fora, contra seu gradiente de concentração, utilizando o gradiente eletroquímico de Na^+ como fonte de energia. O Ca^{2+} regula a sensibilidade do fotorreceptor à luz por retroalimentação negativa em três pontos da cascata de fototransdução. (i) Formação de um complexo Ca^{2+} /calmodulina, o qual diminui a afinidade do canal de cátions pelo cGMP, contribuindo para a diminuição da permeabilidade desse canal. (ii) Inibição da proteína ativadora da guanilato ciclase (GCAP), através da formação de um complexo Ca^{2+} /GCAP, o que diminui a atividade da guanilato ciclase, a enzima de síntese de cGMP, contribuindo para a diminuição da $[cGMP]_{int}$. (iii) Formação de um complexo Ca^{2+} /recoverina, o qual inibe a rodopsina quinase, responsável pelo início do processo de inativação da rodopsina, assim prolongando a atividade da rodopsina ativada pela luz. No escuro, com os canais de cátions abertos competindo com o transportador de Ca^{2+} , a $[Ca^{2+}]_{int}$ permanece relativamente alta, aumentando a sensibilidade do receptor à luz. No claro, com os canais de cátions fechados pela ação da rodopsina ativada, o transportador de Ca^{2+} promove a diminuição de $[Ca^{2+}]_{int}$, o que diminui a sensibilidade do fotorreceptor à luz.

A sensibilidade dos receptores aos estímulos é regulada de diversas maneiras em cada sistema sensorial, mas o Ca^{2+} exerce uma ação fundamental em pelo menos três deles: visual, como descrito antes, olfativo e auditivo.

Quimiotransdução

A sensibilidade a substâncias químicas é uma propriedade geral de todos os seres unicelulares, procariotos e eucariotos, e de todas as células dos organismos multicelulares. A vida é um fenômeno químico, tudo o que a caracteriza se passa ao nível de reações químicas entre moléculas (em contraposição a fenômenos físicos atômicos, nucleares ou entre partículas). Assim, é natural que a forma primordial de relação entre células e das células com o meio ambiente ou o meio interno dos organismos multicelulares seja a troca de sinais químicos. A sinalização química é fundamental para a formação dos tecidos durante a embriogênese, o funcionamento do sistema endócrino, a resposta imune e a comunicação entre neurônios, para citar alguns exemplos. Assim, o desenvolvimento de sistemas sensoriais baseados na quimiotransdução é uma aquisição natural do sistema nervoso e, possivelmente, a mais fundamental de todas. No homem e em muitos animais, a quimiotransdução ocorre nos sistemas sensoriais olfativo, gustativo e somestésico, neste último em diversas formas e localizações.

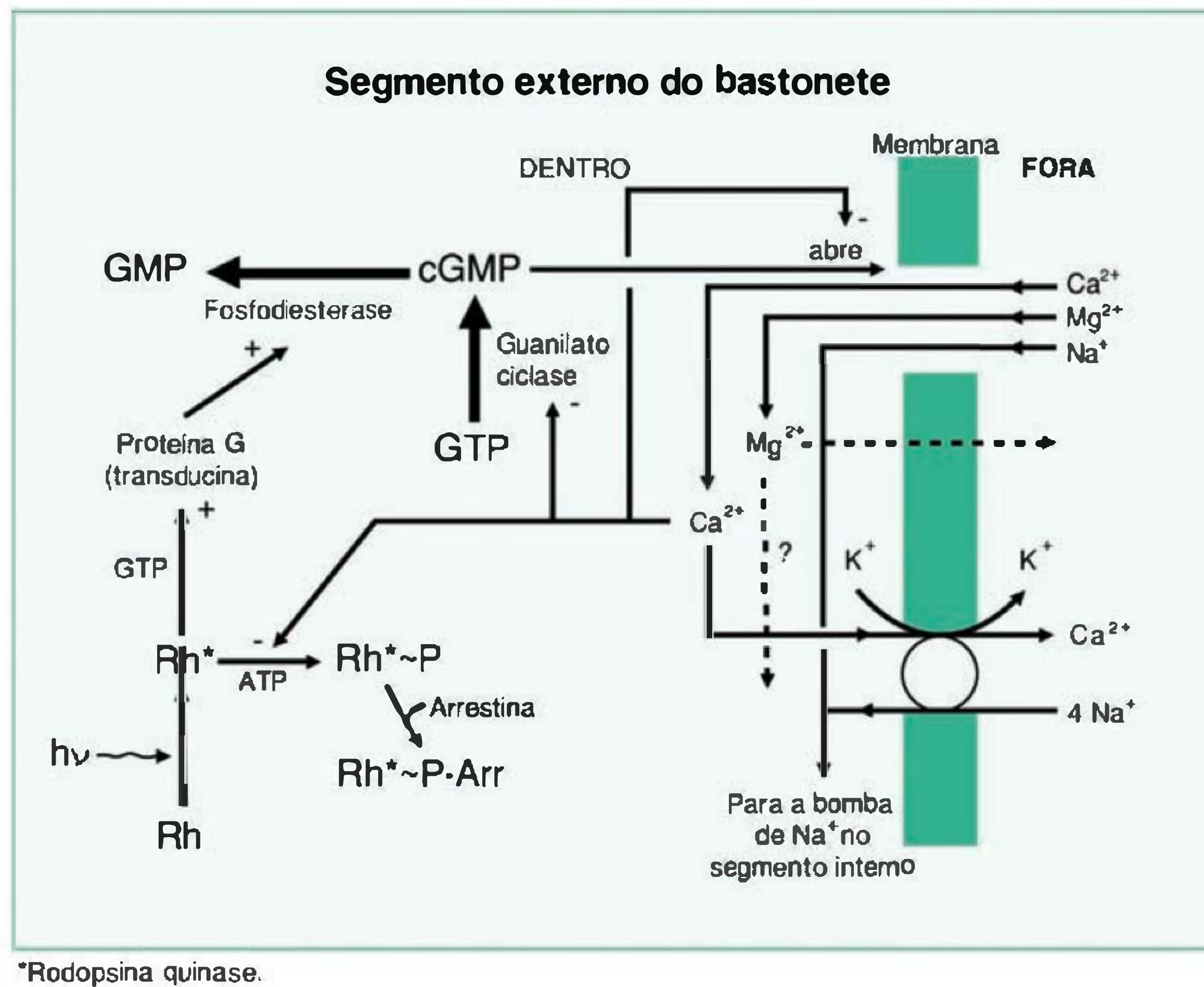


Fig. 11.2 Esquema da fototransdução em bastonetes, enfatizando o papel do Ca^{2+} na adaptação do fotorreceptor à luz. As concentrações iônicas no citoplasma do fotorreceptor dependem de vários elementos, incluindo: (i) canal de cátions dependente de cGMP, o qual permite a entrada de Na^{+} , Ca^{2+} e Mg^{2+} , assim como a saída de K^{+} ; (ii) canais de fuga de K^{+} (não ilustrado); (iii) transportador secundário de Ca^{2+} , o qual transporta Ca^{2+} para fora, contra seu gradiente de concentração, utilizando o gradiente eletroquímico de Na^{+} – no processo o citoplasma ganha Na^{+} e perde K^{+} ; (iv) transportador ativo (bomba) de $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$, o qual transporta Na^{+} para fora e K^{+} para dentro utilizando a energia proveniente da quebra de ATP. O Ca^{2+} regula a sensibilidade do fotorreceptor à luz por retroalimentação negativa em três pontos da cascata de fototransdução: diminuindo a afinidade do canal de cátions ao cGMP através de um complexo Ca^{2+} /calmodulina; inibindo a guanilato ciclase, a enzima de síntese de cGMP; inibindo a rodopsina quinase, a qual inicia o processo de inativação da rodopsina. No escuro, com os canais de cátions abertos, o aumento da concentração interna de Ca^{2+} no segmento externo do fotorreceptor ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{int}}$) aumenta a sensibilidade à luz. No claro, com os canais de cátions fechados pela ação da rodopsina ativada, a diminuição da $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{int}}$ diminui a sensibilidade à luz. cGMP, guanosina monofosfato cíclico; ATP, adenosina trifosfato; GTP, guanosina trifosfato; $\text{h}\nu$, fóton representado pela constante de Planck vezes a velocidade da luz no vácuo; Rh, rodopsina; Rh^* , rodopsina ativada; $\text{Rh}^* \sim \text{P} \sim \text{Arr}$, complexo rodopsina-fosfato. (Modificado de Yau KW. Phototransduction mechanisms in retinal rods and cones. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1994;35:9–32.)

Quimiotransdução olfativa

Na maioria das espécies, os estímulos odoríferos desempenham papéis importantes em diversas funções fundamentais, como alimentação, acasalamento, reprodução e organização social. Na espécie humana, essas funções são menos afetadas pela olfação, mas ela ainda desempenha um papel relevante na interação do indivíduo com o meio ambiente.

As células receptoras são os neurônios quimiorreceptivos olfativos, localizados no epitélio pseudo-estratificado da cavidade nasal. Outras células presentes no epitélio produzem o muco que o recobre. Os **neurônios quimiorreceptivos olfativos** são bipolares. Eles têm um dendrito dirigido para a superfície epitelial, com um botão terminal do qual saem 6-12 cílios para formar uma rede de prolongamentos celulares dentro da camada de muco que recobre o epitélio, e um axônio que integra feixes axonais na submucosa dirigidos para o tubérculo olfativo. O estímulo adequado para os neurônios quimiorreceptivos olfativos em animais terrestres são moléculas pequenas (< 200 Da), voláteis e geralmente lipossolúveis, de tal forma que podem sinalizar através da dispersão aérea a presença dos objetos que as originaram a grandes distâncias. Compre-

endem, entre outros, ácidos, álcoois e ésteres encontrados em vários animais e plantas.

Os elementos quimiossensíveis dos neurônios olfativos pertencem à superfamília de proteínas integrais com sete segmentos transmembranares e acoplamento G, da qual fazem parte as opsinas das células fotorreceptoras, as moléculas quimiossensíveis das células gustativas e os receptores metabotrópicos de neurotransmissores. Tal como acontece com o retinaldeído e os neurotransmissores, as substâncias odoríferas agem dentro de um poro de ligação formado pelos segmentos transmembranares, o qual está situado no interior da molécula. Os genes que codificam os receptores olfativos constituem a maior família presente no genoma, compreendendo cerca de 900 genes no homem, dos quais 350 são genes funcionais. No rato e camundongo essa família é ainda maior, compreendendo aproximadamente 1.000 genes, todos funcionais, enquanto na piramutaba apenas algumas dezenas de um total de 100 são expressas.

A quimiotransdução olfativa inicia-se por fenômenos moleculares na membrana dos cílios dos neurônios quimiorreceptivos olfativos (Figura 11.3). (i) Inicialmente, a molécula odorífera difunde-se no muco que recobre o epi-

télio olfativo, um processo que pode ser facilitado por uma proteína carreadora, e ativa a molécula receptora olfativa, presente na membrana plasmática dos cílios dos neurônios olfativos. (ii) O receptor ativa uma proteína G. (iii) A proteína G ativa uma adenilato ciclase, a qual sintetiza cAMP (adenosina monofosfato cíclico). (iv) Tal como acontece na fototransdução, o segundo mensageiro interage com canais de cátions localizados na membrana plasmática dependentes de nucleotídeo cíclico, os quais pertencem à mesma família daqueles presentes em cones e bastonetes. O cAMP ativa os canais de cátions, os quais permitem a entrada de Ca^{2+} e Na^{+} , assim como a saída de K^{+} . Em virtude dos gradientes eletroquímicos envolvidos, o principal constituinte da corrente iônica que atravessa o canal é o Ca^{2+} , o qual produz uma despolarização inicial da membrana

plasmática do cílio. (v) O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{int}}$ leva à abertura de canais de Cl^{-} dependentes de Ca^{2+} , gerando um efluxo de Cl^{-} devido ao sentido do gradiente eletroquímico para esse íon no neurônio olfativo, o qual amplifica a despolarização da membrana. (vi) A despolarização espalha-se pelo dendrito e corpo celular, originando potenciais de ação ao nível do cone de implantação axonal, os quais se propagam ao longo do axônio até o bulbo olfativo. Após processamento nesse centro neural, a informação sobre os estímulos olfativos é enviada a diversos centros cerebrais através do nervo olfativo (I par craniano).

Outros fatores podem estar envolvidos na quimio-transdução olfativa. Por exemplo, existe uma segunda via dependente de PLC (fosfolipase C), IP_3 (inositol trisfosfato) e um canal de cátions da membrana plasmática, possivel-

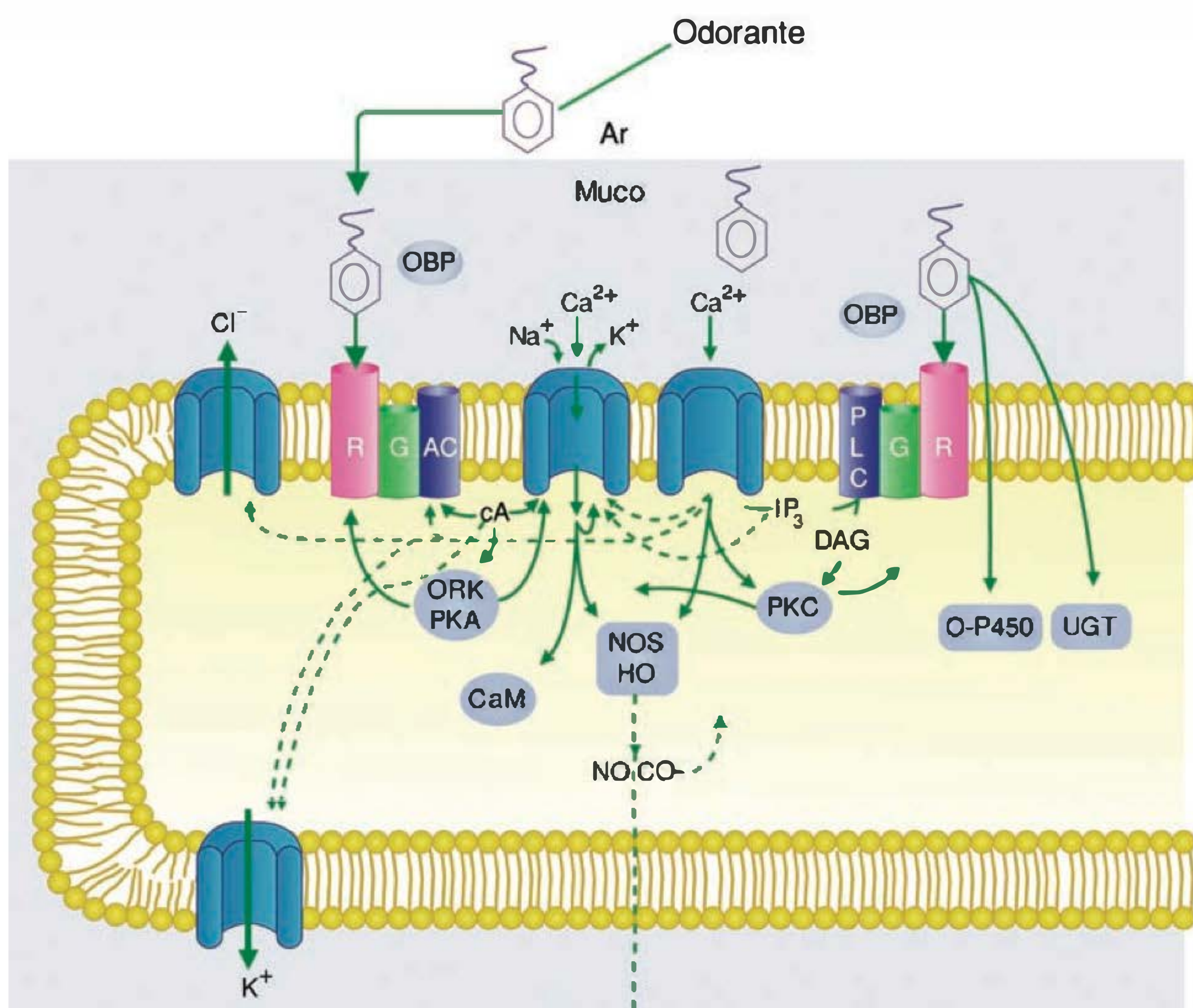


Fig. 11.3 Principais passos da quimiotransdução olfativa, a qual se inicia por fenômenos moleculares que ocorrem na membrana dos cílios dos neurônios quimiorreceptivos olfativos (os traços contínuos representam fenômenos bem documentados em mamíferos, enquanto os tracejados foram mostrados noutros vertebrados ou em invertebrados). (i) A molécula odorífera difunde-se no muco que recobre o epitélio olfativo, isolada ou ligada a uma proteína carreadora (OBP), e ativa o receptor olfativo (R), o qual pertence à superfamília de proteínas integrais com sete segmentos transmembranais e acoplamento G. (ii) O receptor ativa uma proteína G. (iii) A proteína G ativa uma adenilato ciclase, a qual sintetiza cAMP (adenosina monofosfato cíclico). (iv) O cAMP ativa um canal de cátions dependente de nucleotídeo cíclico, originando uma corrente iônica cujo principal componente é o Ca^{2+} e produzindo uma despolarização inicial da membrana plasmática do cílio. (v) O aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{int}}$ leva à abertura de canais de Cl^{-} dependentes de Ca^{2+} , gerando um efluxo de Cl^{-} devido ao sentido do gradiente eletroquímico para esse íon no neurônio olfativo, o qual amplifica a despolarização da membrana. (vi) A despolarização espalha-se pelo dendrito e corpo celular, originando potenciais de ação ao nível do cone de implantação axonal que se propagam ao longo do axônio até o bulbo olfativo. Existe uma segunda via dependente de PLC (fosfolipase C), IP_3 (inositol trisfosfato) e um canal de cátions da membrana plasmática, possivelmente da superfamília TRP, que pode também ser importante em mamíferos. Um canal de K^{+} pode também ser ativado, levando à hiperpolarização da membrana por certos odorantes. Outros processos indicados na figura: vias da NOS (óxido nítrico sintase) e HO (heme oxigenase) que atuam através dos segundos mensageiros gasosos NO e CO; vias de dessensibilização envolvendo ORK (quinase do receptor olfativo), PKA e PKC (fosfoquinases A e C), DAG (diacilglicerol), CaM (complexo Ca^{2+} /calmodulina); vias de depuração dos odorantes, envolvendo O-P450 (citocromo P450) e UGT (uridil glicurônico transferase). (Modificado de MacLeish PR, Shepherd GM, Kinnamon SC, Santos-Sacchi J. Sensory transduction. In: Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ (eds.). *Fundamental Neuroscience*, p. 591-629. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2003.)

mente da superfamília TRP, a qual foi demonstrada noutros animais e que pode também ser importante em mamíferos (Figura 11.3).

A adaptação dos neurônios quimiorreceptivos olfativos aos estímulos odoríferos, tal como a adaptação das células fotorreceptivas à luz, ocorre através de diversos processos dependentes de Ca^{2+} . Quando estimulado pelo odorante, o cílio do neurônio olfativo sofre um grande influxo de Ca^{2+} através dos canais de cátions dependentes de cAMP, aumentando a $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{int}}$ e disparando uma série de processos que promovem a adaptação neuronal em várias fases. (i) O Ca^{2+} forma um complexo Ca^{2+} /calmodulina, que inibe o canal de cátions, produzindo uma adaptação imediata. (ii) O complexo Ca^{2+} /calmodulina ativa uma proteína quinase II, a qual inibe a adenilato ciclase, enzima de síntese do cAMP, e produz uma adaptação de curto prazo. (iii) O Ca^{2+} ativa uma via de cGMP, que inibe o canal de cátions dependente de nucleotídeo cíclico e produz uma adaptação de longo prazo. (iv) O trocador $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ restaura a concentração intracelular de Ca^{2+} e as condições iniciais do neurônio olfativo.

Quimiotransdução gustativa

O sistema sensorial gustativo desempenha um papel fundamental na alimentação. Graças à informação transmitida das células gustativas para o cérebro, são atribuídos sabores às diferentes substâncias químicas presentes nos alimentos. Isto ajuda a selecionar aquelas potencialmente benéficas para o indivíduo, como é o caso dos açúcares, altamente calóricos, ou que possam ser perigosas, como muitos compostos amargos. Os seres humanos e outros mamíferos podem detectar e discriminar entre pelo menos cinco classes de sabores, aos quais estão associadas substâncias pertencentes a grupos químicos distintos: **doce** (açúcares), **amargo** (alcalóides e outras substâncias), **umami** ou **delicioso** (aminoácidos), **salgado** (sais) e **azedo** (ácidos).

A quimiotransdução gustativa processa-se em estruturas especializadas chamadas **corpúsculos gustativos**, os quais estão presentes nas papilas linguais ou na mucosa do palato, faringe, epiglote e esôfago proximal. Eles são fornados por cerca de 50-100 células quimiorreceptivas gustativas e células-tronco basais. As células gustativas compreendem três classes morfológicas: escuras, intermediárias e claras. A porção apical das células gustativas contém microvilos que se projetam através do poro gustativo no meio ambiente oral. Na membrana plasmática dos microvilos encontram-se as moléculas quimiossensíveis responsáveis pela transdução gustativa.

A descoberta das moléculas quimiossensíveis aos estímulos gustativos é um dos avanços científicos obtidos com o seqüenciamento do genoma humano e a sua disponibilização para o domínio público. Foi possível concentrar os estudos em regiões do genoma do homem, localizadas nos cromossomas 5 e 7, e do camundongo, no cromossoma 6, onde já se sabia que existiam genes implicados em deficiências específicas para os diversos sabores. Esses estudos levaram à identificação de duas famílias de receptores, uma envolvida na detecção das substâncias doces e umami, e outra das substâncias amargas. A família T2R codifica os receptores para o gosto amargo, compreendendo até o momento 26 genes humanos e pelo menos 33

genes murinos potencialmente funcionais. Os receptores T2R são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G, com sete domínios transmembranares, guardando certa semelhança com as opsinas (as moléculas fotorreceptivas). Eles são relativamente divergentes, de tal forma que suas seqüências de aminoácidos podem ser semelhantes entre si de 25% a 90%, uma variabilidade correspondente à capacidade para interagir com substâncias quimicamente diversas associadas ao gosto amargo. Por analogia com outras proteínas com acoplamento G semelhantes, acredita-se que os aminoácidos importantes para as especificidades de ligação das substâncias amargas estão localizados nos segmentos transmembranares e, possivelmente, também nas alças extracelulares intervenientes.

A família de proteínas T1R constitui os receptores para o doce e umami. Ela consiste em três membros: T1R1, T1R2 e T1R3. Esses receptores são semelhantes aos T2R, pertencendo à superfamília de receptores acoplados à proteína G, apresentando certa semelhança em particular com os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) e o receptor metabotrópico de ácido γ -aminobutírico (GABA-B). Esse grupo protéico é caracterizado pela presença de uma região aminoterminal extracelular longa, em contraste com os T2R e as opsinas, nos quais essa região é curta, a qual pode estar envolvida na interação com os ligantes específicos de cada molécula. Os receptores T1R funcionam como heterômeros, com diferentes combinações de T1R reconhecendo os sabores doce e umami. As subunidades T1R1 e T1R3 juntam-se para funcionar como receptores de aminoácidos, enquanto as subunidades T1R2 e T1R3 juntas funcionam como receptores para o sabor doce.

Os receptores do doce, umami e amargo ocorrem em células quimiorreceptivas gustativas diferentes (Figura 11.4). Entretanto, essas células têm sintonia grosseira dentro de cada classe. No caso do umami e doce, os seus receptores respectivos, T1R1/T1R3 e T1R2/T1R3, são sintonizados grosseiramente, isto é, respondem a uma grande variedade de compostos de cada classe. Por outro lado, no caso dos receptores para o amargo, os diversos T2R são finamente sintonizados, sendo específicos para determinadas substâncias, porém cada célula apresenta vários receptores desse tipo e sua sintonia acaba também sendo grosseira.

O mecanismo da quimiotransdução gustativa para os gostos doce, umami e amargo usa elementos encontrados em diversas vias sensoriais e de sinalização celular, incluindo uma molécula receptora da superfamília de sete segmentos transmembranares e acoplamento G, ligada à cascata de transdução da fosfolipase C e um canal de cátions da membrana plasmática da superfamília TRP (Figura 11.5). Os principais passos são os seguintes: (i) A substância química com propriedades gustativas, dissolvida na saliva, atua no receptor de membrana. (ii) O receptor ativa uma proteína G (gustducina). (iii) A gustducina ativa a enzima efetora, uma PLC (fosfolipase C). (iv) A PLC quebra PIP_2 (fosfatidilinositol bisfosfato) em DAG (diacilglicerol) e IP_3 (inositol trisfosfato). (v) O IP_3 ativa canais de Ca^{2+} do retículo endoplasmático liso, levando ao aumento da $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{int}}$. O Ca^{2+} possivelmente ativa direta ou indiretamente canais TRPM5, específicos para cátions monovalentes, levando à despolarização celular através de uma corrente de Na^{+} . Os canais TRP com-

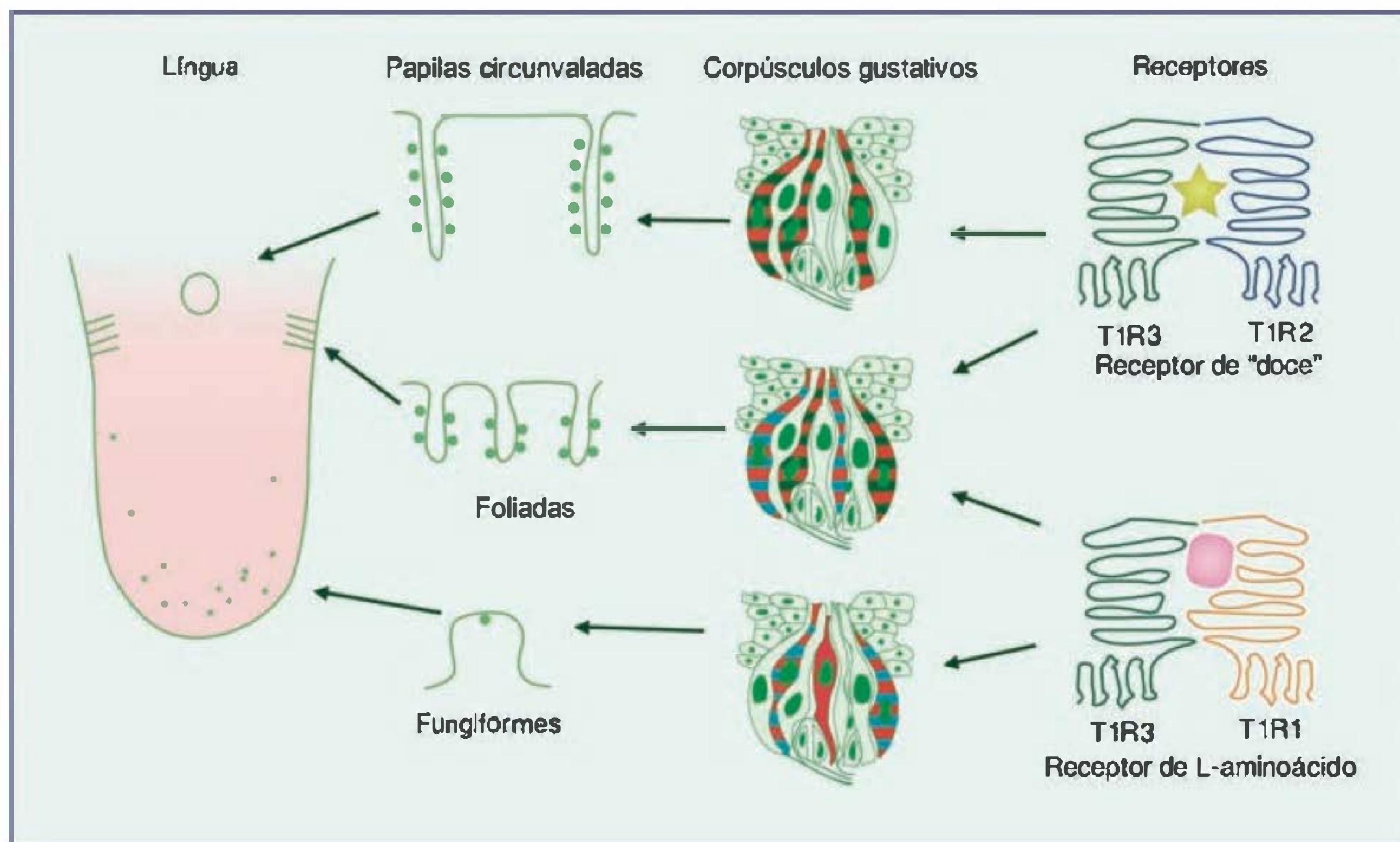


Fig. 11.4 Distribuição das células quimiorreceptoras gustativas nos corpúsculos gustativos das papilas linguais. Os corpúsculos gustativos são encontrados nas papilas fungiformes, foliadas e circunvaladas, distribuídas em diferentes localizações na língua. O T1R1 é mais abundante nos corpúsculos gustativos das papilas fungiformes e foliadas, enquanto o T1R2 é mais abundante nos corpúsculos gustativos das papilas foliadas e circunvaladas. O T1R3 é geralmente co-localizado com o T1R1 ou o T1R2. Os receptores T1R2 e T1R3 formam um heterômero funcional ativado por açúcares (gosto doce), enquanto o heterômero T1R1/T1R3 funciona como um receptor de L-aminoácidos (gosto umami). (Modificado de Montmayeur JP, Matsunami H. Receptors for bitter and sweet taste. *Current Opinion in Neurobiology*, 2044;12:366–371.)

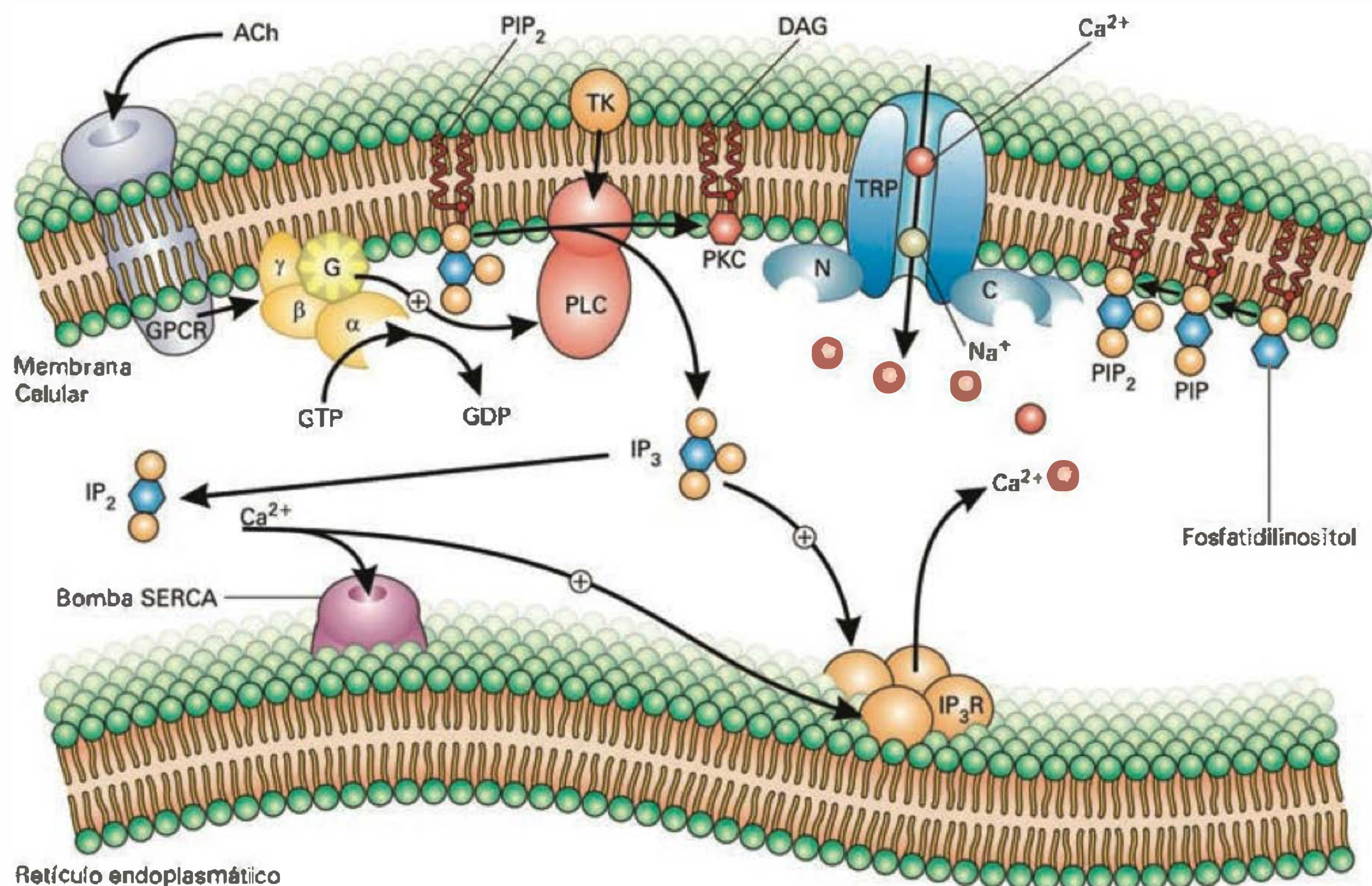


Fig. 11.5 O mecanismo da quimiotransdução gustativa para os gostos doce, umami e amargo usa elementos encontrados em diversas vias sensoriais e de sinalização celular, tendo em comum uma molécula receptora da superfamília de sete segmentos transmembranares (na figura simbolizada pelo receptor muscarínico de acetilcolina), uma proteína G, uma enzima efetora PLC (fosfolipase C) e canais de cátions da superfamília TRP. Uma vez ativado pela sua molécula específica, o receptor ativa uma proteína G, que ativa a PLC, a qual quebra PIP₂ (fosfatidilinositol bisfosfato) em DAG (diacilglicerol) e IP₃ (inositol trisfosfato). O IP₃ ativa canais de Ca²⁺ do retículo endoplasmático liso, levando ao aumento da [Ca²⁺]_{intr}. O Ca²⁺ possivelmente ativa direta ou indiretamente canais TRPM5 (seletivos para cátions monovalentes), levando à despolarização celular através de uma corrente de Na⁺. ACh, acetilcolina; G, proteína G; GDP, guanosina bisfosfato; GPCR, receptor acoplado à proteína G; GTP, guanosina trisfosfato; IP₃R, receptor de inositol trisfosfato; PKC, proteína quinase C; PIP, fosfatidilinositol monofosfato; SERCA, bomba do retículo endoplasmático liso; TK, tirosina quinase; TRP, receptor da superfamília *transient receptor potential*. (Modificado de Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature*, 2003;426:517–524.)

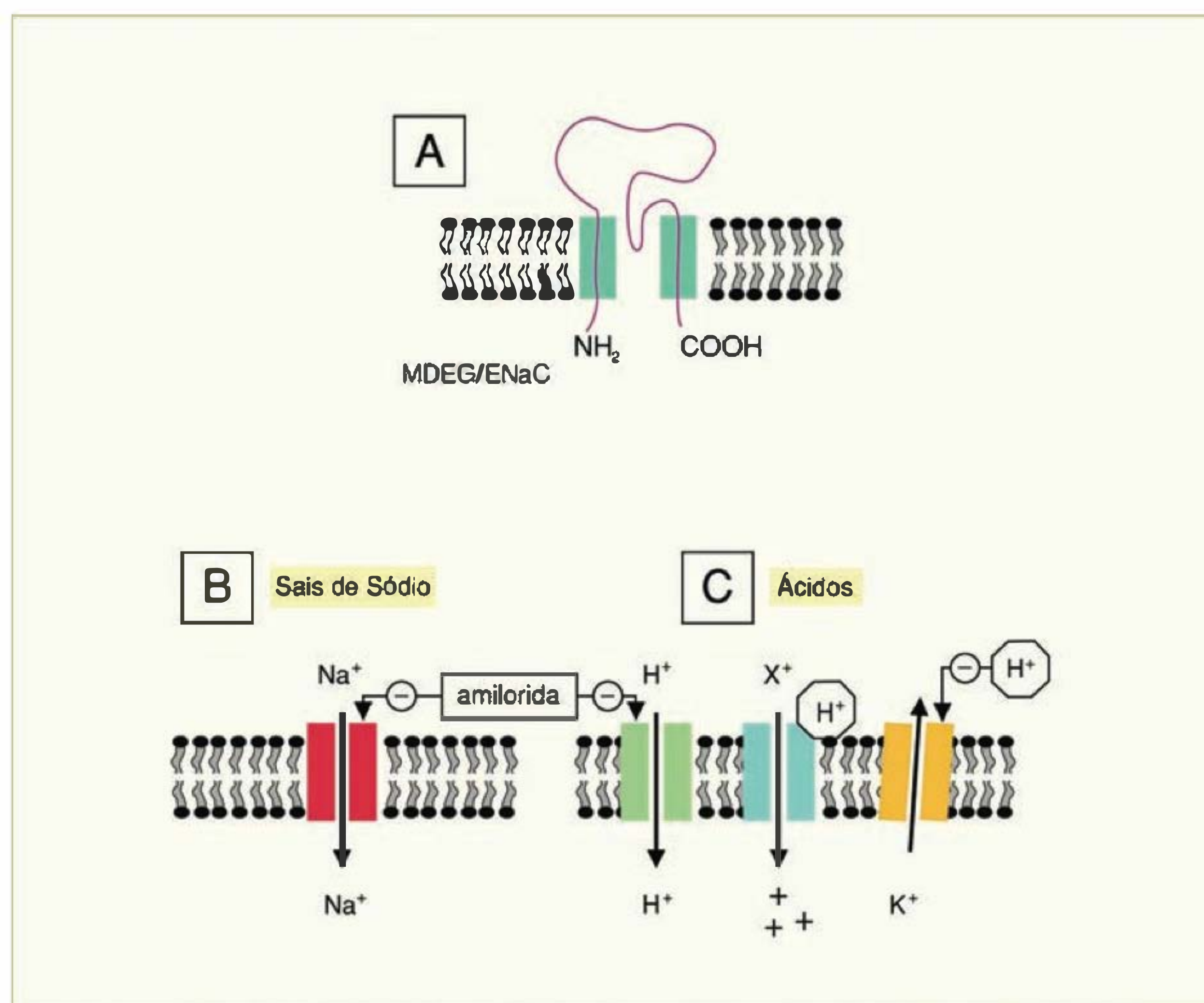


Fig. 11.6 (A) As moléculas quimiossensíveis que reconhecem as substâncias salgadas (sais) ou azedas (ácidos) compreendem os tipos mais simples de canais de membrana conhecidos, pertencentes à superfamília MDEG/ENaC, incluindo ENaC (canal de sódio epitelial), ASIC (canal iônico sensível a ácidos), DRASIC (canal iônico sensível a ácidos da raiz dorsal) e MDEG (canal degenerina de mamíferos), os quais possuem apenas dois segmentos transmembranares. **(B)** Os sais de Na⁺ despolarizam as células quimiorreceptivas gustativas diretamente, difundindo-se a favor do seu gradiente eletroquímico para dentro das células através de canais ENaC sensíveis à amilorida. **(C)** Os ácidos, sob a forma de H⁺, também permeiam os canais ENaC, ativam outros canais de cátions como MDEG, ASIC e outros (X⁺), e inibem canais de K⁺ da membrana plasmática apical. (Modificado de Gilbertson TA, Damak S, Margolskee RF. The molecular physiology of taste transduction. *Current Opinion in Neurobiology*, 200;10:519–527.)

preendem diversas famílias protéicas presentes no homem, outros vertebrados e invertebrados, sendo compostos por quatro subunidades com seis segmentos transmembranares cada uma, e estando envolvidos, entre outras funções, na fototransdução de invertebrados, quimiotransdução olfativa, assim como quimiotransdução, mecanotransdução e termotransdução de estímulos nocivos.

As moléculas quimiossensíveis que reconhecem as substâncias salgadas (sais) ou azedas (ácidos) são inteiramente diferentes dos receptores das substâncias amargas, umami e doces, sendo elas mesmas canais iônicos (Figura 11.6). Elas são canais de membrana dos mais simples conhecidos, pertencentes à superfamília MDEG/ENaC, incluindo ENaC (canal de sódio epitelial), ASIC (canal iônico sensível a ácidos), DRASIC (canal iônico sensível a ácidos da raiz dorsal) e MDEG (canal degenerina de mamíferos), os quais possuem apenas dois segmentos transmembranares. Os sais de Na⁺ despolarizam as células quimiorreceptivas gustativas diretamente, difundindo-se a favor do seu gradiente eletroquímico para dentro das células através de canais ENaC sensíveis à amilorida. Os ácidos, sob a forma de H⁺, também permeiam os canais ENaC, ativam outros canais de cátions como MDEG, ASIC e outros (X⁺), ou inibem canais de K⁺ da membrana plasmática apical.

As células quimiorreceptivas gustativas, uma vez estimuladas por um dos mecanismos descritos nos parágrafos anteriores, desenvolvem inicialmente um potencial gerador, o qual se espalha para regiões da membrana ricas em canais de Na⁺ dependentes de voltagem, dando origem a potenciais de ação. Esses, atingindo a porção basolateral da membrana plasmática, abrem canais de Ca²⁺ dependentes de voltagem, o que dispara os mecanismos de liberação sináptica de ATP. O ATP age em receptores da membrana pós-sináptica das fibras nervosas aferentes dos nervos gustativos, os quais são três pares cranianos, facial (VII), glossofaríngeo (IX) e vago (X). Os potenciais de ação que trafegam nesses nervos atingem os centros gustativos do sistema nervoso central, inicialmente o núcleo do trato solitário do bulbo raquidiano e, através de várias sinapses, o tálamo e o córtex cerebral.

Mecanotransdução

A detecção de variações de energia mecânica compreende outra forma muito utilizada pelos seres vivos de obter informação do meio ambiente ou do meio interno. No homem, as células mecanorreceptivas estão distribuídas em quase todos os tecidos e são responsáveis por transmitir

informação auditiva, vestibular (aceleração angular e linear da cabeça, e aceleração da gravidade) e uma grande variedade de sinais provenientes da pele, das articulações, dos músculos e tendões, dos vasos sanguíneos e das vísceras. Em cada uma dessas estruturas pode existir mais de um tipo de célula sensorial, cada qual responsável pela extração de um aspecto do estímulo mecânico. Por exemplo, na pele glabra existem duas classes de mecanorreceptores especializados situados superficialmente (células de Merckel, corpúsculos de Meissner), duas outras classes de mecanorreceptores especializados situados profundamente (corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Paccini), além de terminações nervosas livres mecanorreceptivas. Cada classe desses receptores responde às deformações mecânicas cutâneas de uma forma diferente e, associado à sua fibra nervosa, transmite sua versão particular do meio ambiente mecânico para o sistema nervoso central.

Mecanotransdução auditiva

O sistema sensorial auditivo desempenha um papel fundamental, junto com a fonação, na comunicação entre indivíduos da mesma espécie. Além disso, ele também serve para a localização de outras fontes sonoras no ambiente, notadamente aquelas de importância imediata para a sobrevivência do indivíduo, sinalizando a presença de predadores ou de presas nas proximidades. Em alguns mamíferos, como o morcego, mas não no homem, o complexo fonação/audição pode rivalizar ou mesmo substituir a visão como o principal sentido utilizado na localização dos objetos presentes no meio ambiente circunvizinho. Observe que, na visão, o indivíduo apenas precisa gastar energia na recepção do sinal ao nível dos fotorreceptores, uma vez que o iluminante geralmente está disponível no meio ambiente (o Sol ou a Lua, por exemplo). Por outro lado, no complexo fonação/audição o animal precisa carregar consigo tanto a fonte como o receptor da energia a ser usada na localização de objetos, implicando um gasto energético adicional.

Tal como acontece na visão e, em menor escala, na olfação e gustação, a variação energética que constitui o estímulo sonoro é entregue às células mecanorreceptivas auditivas por um aparelho complexo, formado por várias estruturas, que filtram, amplificam e ajustam a estimulação das células sensoriais. Essas estruturas estão distribuídas na orelha externa, média e interna (Cap. 14). Existem pelo menos três fenômenos pré-receptorais de grande importância para a mecanotransdução auditiva que precisam ser aqui mencionados. Em primeiro lugar, o comprimento do conduto auditivo externo e as propriedades mecânicas da orelha média determinam a faixa de frequências temporais transmitidas até as células mecanorreceptivas, situadas na orelha interna. No homem, essa faixa estende-se de 20 a 20.000 Hz, porém tem o seu pico de transmissão entre 500 e 5.000 Hz, a qual também é onde se situam os formantes da fala. Em segundo lugar, a amplificação do sinal acústico, que ocorre na orelha média do homem e de outros mamíferos, compensa a enorme atenuação devida às diferenças de impedância mecânica entre o ar, onde o estímulo se origina, e os líquidos cocleares, onde estão situadas as células mecanorreceptivas. E, finalmente, as propriedades mecânicas da membrana basilar fazem com que a onda de pressão acústica propague-

se da base para o ápice da cóclea e, de acordo com sua frequência temporal, dissipe-se primordialmente numa região ressonante específica dessa membrana, um dos principais mecanismos responsável pela tonotopia coclear.

As células mecanorreceptivas da audição são as **células ciliadas do órgão espiral de Corti**, um epitélio especializado situado sobre a membrana basilar, no interior da cóclea. No homem existem cerca de 3.500 células ciliadas internas dispostas numa única fileira e cerca de 14.000 células ciliadas externas dispostas usualmente em três fileiras que seguem as voltas da cóclea. Do topo das células ciliadas projetam-se, em direção à **endolinfa**, algumas dezenas de estereocílios, dispondo-se de forma notavelmente regular, em forma de V, nas células ciliadas externas, e em forma de U, nas células ciliadas internas. As células ciliadas cocleares são inervadas por fibras aferentes do nervo coclear, uma das duas raízes do VIII par craniano, cujos corpos celulares estão situados no gânglio coclear de Corti. As células ciliadas internas são inervadas por cerca de 30.000 fibras cocleares tipo I, as quais são fibras mielinizadas relativamente grossas, cada uma fazendo sinapse com uma única célula ciliada. Por seu turno, as células ciliadas externas são inervadas por cerca de 1.500 fibras tipo II, as quais são fibras amielínicas finas, que fazem sinapse com 5–100 células desse tipo.

Os detalhes da mecanotransdução auditiva e, por extensão, das demais formas de mecanotransdução sensorial, têm sido mais difíceis de revelar do que os da fototransdução e quimiotransdução. As características ultra-estruturais e moleculares subjacentes à mecanotransdução das células ciliadas cocleares são essenciais para a compreensão, ainda que parcial, desse fenômeno, o qual é claramente mais complexo que as outras formas de transdução (Figura 11.7). A organela sensorial mecanoelétrica é o feixe apical de **estereocílios** das células ciliadas. Esses estereocílios têm citoplasma cheio de actina e são ligados uns aos outros por pontes protéicas extracelulares, as quais conectam o ápex de um estereocílio mais curto ao aspecto lateral do estereocílio maior vizinho. Quando uma onda sonora passa pela orelha externa, é amplificada na orelha média e é transmitida para os líquidos cocleares, ela induz o movimento cíclico da membrana basilar. O aumento e a diminuição da pressão acústica, correspondentes à compressão e à rarefação do ar na orelha externa, produzem a deflexão para baixo e para cima da membrana basilar, respectivamente. Quando a membrana basilar curva-se para cima, os estereocílios são defletidos na direção dos estereocílios maiores, o que despolariza as células ciliadas. O movimento oposto hiperpolariza essas células (Figura 11.7).

As moléculas mecanossensíveis são canais iônicos situados na membrana plasmática dos estereocílios, em uma ou ambas as extremidades das pontes protéicas que ligam os estereocílios. Acredita-se que as pontes protéicas diretamente transferem a força gerada pelo deslocamento dos estereocílios para o portão desses canais transdutores mecanoelétricos (canais MET). Não há ainda certeza sobre a identidade protéica dos canais MET. O candidato mais promissor é um membro da superfamília TRP identificado como mecanorreceptor em invertebrados, o TRPP2. Os canais TRPP2, como a maior parte dos canais dessa superfamília, deixam passar cátions monovalentes e divalentes, e são sensíveis aos lantanídeos e à amilorida.

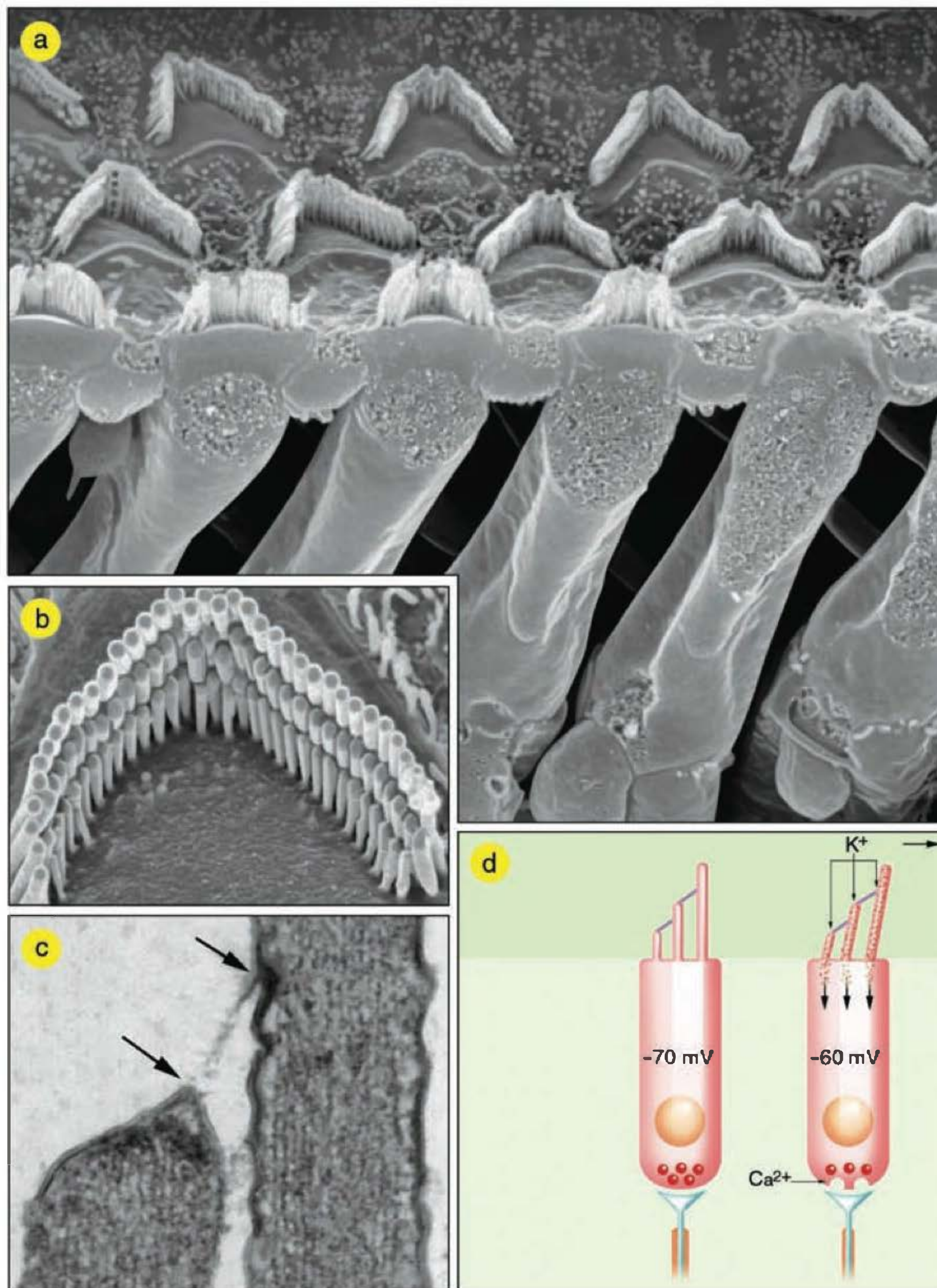


Fig. 11.7 Características ultra-estruturais subjacentes à mecanotransdução das células ciliadas cocleares. (A) Micrografia eletrônica de varredura de uma secção transversal do órgão de Corti mostrando o arranjo ordenado de células ciliadas externas suportadas na base e no ápex pelas células de Deiters. (B) As células ciliadas sensoriais são facilmente identificadas pela presença de um feixe de estereocílios apical, o qual é a organela sensorial mecanoelétrica. (C) Micrografia eletrônica de transmissão mostrando os estereocílios cheios de actina com uma ponte protéica (entre setas) conectando o ápex de um estereocílio mais curto ao aspecto lateral do estereocílio maior vizinho. Acredita-se que o aparelho de transdução seja formado por canais iônicos com portões mecanodependentes, proteínas integrais da membrana plasmática, situados em uma ou ambas as extremidades das pontes protéicas que ligam os estereocílios. (D) As células ciliadas internas do órgão de Corti convertem os estímulos sonoros em sinais elétricos para os dendritos dos neurônios pós-sinápticos, cujos corpos celulares estão situados no gânglio coclear (gânglio espiral de Corti). Quando o feixe de estereocílios mecanossensíveis é defletido pela energia sonora (*seta*), a abertura de canais iônicos mecanodependentes permite o fluxo de K^+ a partir da endolinfa para dentro da célula. A despolarização celular subsequente abre canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem. O aumento de $[Ca^{2+}]_{int}$ inicia a exocitose de vesículas sinápticas contendo o neurotransmissor glutamato na sinapse aferente. (Modificado de Friedman T, Battey J, Kachar B, Riazuddin S, Noben-Trauth K, Griffith A, Wilcox E. Modifier genes of hereditary hearing loss. *Current Opinion in Neurobiology*, 2000;10:487-493.)

Quando os estereocílios mecanossensíveis são defletidos pelo movimento para cima da membrana basilar, o aumento de tensão nas pontes protéicas abre os portões dos canais MET, permitindo a entrada de K^+ , Na^+ e Ca^{2+} , para os quais existem gradientes eletroquímicos no sentido da endolinfa para o citoplasma das células ciliadas (Figura 11.7). O influxo de K^+ é o principal agente despolarizante das células ciliadas devido ao maior número de cargas mobilizadas por essa corrente iônica. Por outro lado, a deflexão dos estereocílios na direção inversa, causada pelo movimento para baixo da membrana basilar, relaxa a tensão nas pontes protéicas, fecha os canais MET e hiperpolariza as células ciliadas. Isso ocorre pela rápida saída de K^+ através de canais seletivos para esse íon localizados na região basolateral da membrana plasmática, onde o gradiente eletroquímico é no sentido citoplasma para a cortilinfia. A variação cíclica do potencial de membrana das células ciliadas modula de igual maneira a liberação de glutamato nas sinapses aferentes.

As sinapses aferentes das células ciliadas são assinaladas por corpos sinápticos elétron-densos, citoplasmáticos, os *ribbons* sinápticos, os quais são organelas que asseguram altas taxas de exocitose por períodos relativamente longos em sinapses sensoriais especiais: as tríades dos fotorreceptores, as díades das células bipolares retinianas, as sinapses eferentes das células eletorreceptivas sensoriais e as sinapses aferentes das células ciliadas da cóclea e do vestíbulo. Inseridos na membrana plasmática, próximos dos *ribbons* sinápticos, agrupam-se canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (VGCC) e canais de K^+ dependentes de voltagem sensíveis ao Ca^{2+} (BK). Nos botões aferentes pós-sinápticos são encontrados receptores de glutamato do tipo AMPA, os quais pertencem à superfamília de canais

de cátions dependentes de ligantes externos e que permitem a passagem de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} . Nas células de suporte que circundam as células ciliadas internas e seus contatos aferentes são expressos transportadores de glutamato (GLAST). Estes pertencem à superfamília de transportadores de membrana plasmática, os quais são proteínas com doze segmentos transmembranares, que utilizam gradiente eletroquímico de Na^+ para o transporte ativo secundário do neurotransmissor. A despolarização das células ciliadas leva ao aumento da $[Ca^{2+}]_{int}$, dispara a exocitose das vesículas sinápticas e libera glutamato na fenda sináptica. O glutamato abre os canais de cátions AMPA das fibras aferentes, nelas produzindo potenciais pós-sinápticos excitatórios, os quais geram impulsos nervosos nessas fibras. Os impulsos nervosos transmitidos nas 31.500 fibras aferentes do nervo coclear levam, para os centros auditivos do tronco cerebral, toda a informação que, após processamento no tronco cerebral e cérebro, originará a percepção e os reflexos auditivos.

As propriedades passivas viscoelásticas da membrana basilar não são suficientes para explicar a qualidade da sintonia para frequências temporais observadas na própria membrana basilar, nas células ciliadas e nos neurônios da via auditiva (Figura 11.8). O **órgão de Corti** possui um mecanismo ativo de amplificação eletromecânica, o qual é responsável pelo refinamento da sintonia coclear, sendo as células ciliadas externas os elementos centrais desse mecanismo. As células ciliadas externas alongam e encurtam nas frequências acústicas em resposta à variação dos seus potenciais intracelulares. Essa eletromotilidade faz com que as células ciliadas externas funcionem como aparelhos ativos capazes de amplificar localmente as respostas mecânicas produzidas pelos sons no órgão de Corti.

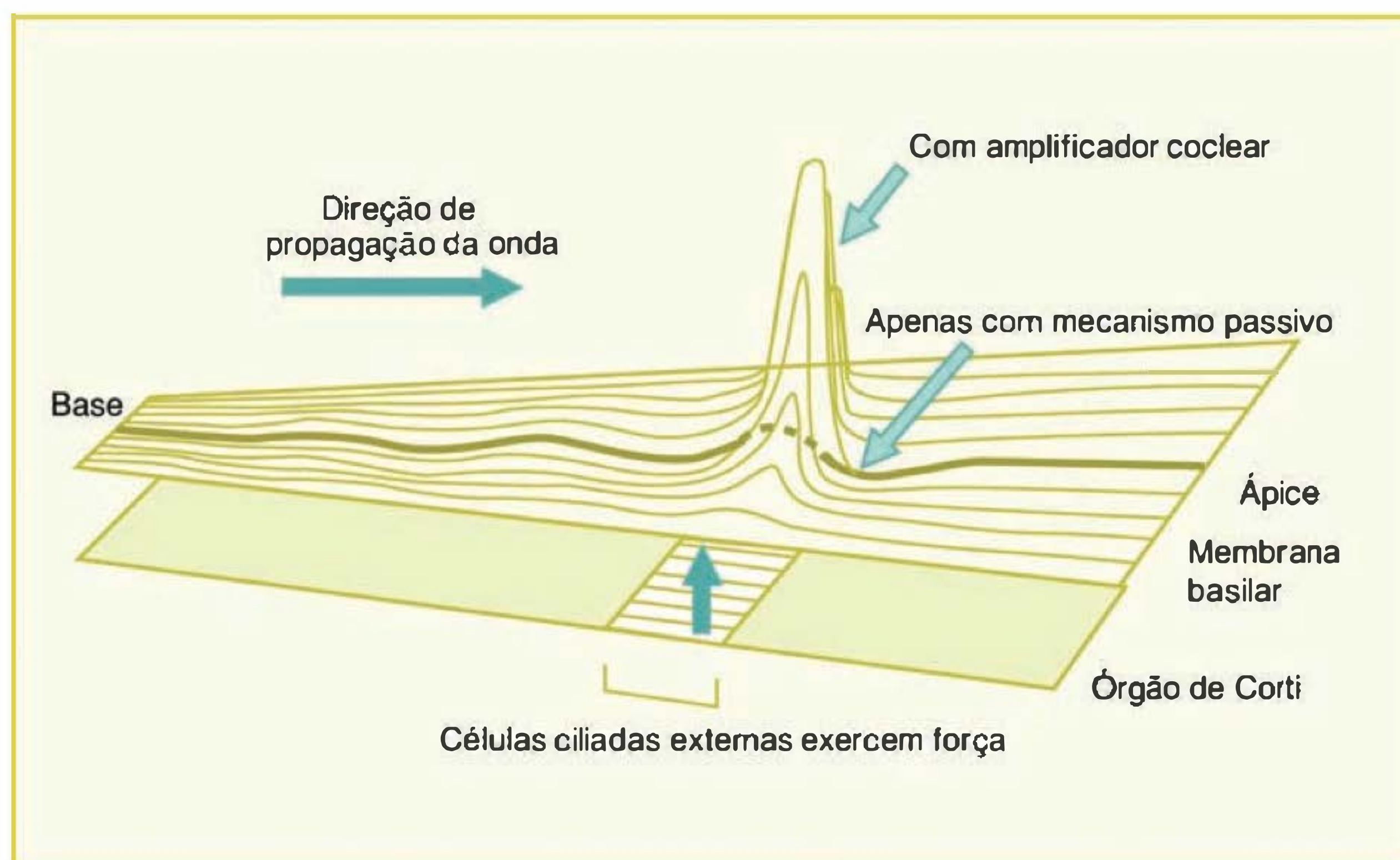


Fig. 11.8 A onda sonora que entra na cóclea propaga-se ao longo da membrana basilar da base para o ápice. O movimento no pico de vibração é amplificado, até cerca de 100 vezes, pelos efeitos do filtro ativo das células ciliadas externas. Esse efeito refina a sintonia devido às propriedades passivas viscoelásticas da própria membrana basilar. A extensão onde essa amplificação ativa ocorre é cerca de 50 nm, correspondendo à ação de cerca de 200 células ciliadas externas. (Modificado de Ashmore JF, Kolston PJ. Hair cell based amplification in the cochlea. *Current Opinion in Neurobiology*, 1994;4:503–508.)

Dois mecanismos de retroalimentação têm sido propostos, um estereociliar e outro somático. No **mecanismo estereociliar**, os portões dos canais MET abrem-se, permitindo a entrada de Ca^{2+} , os quais atuam nos próprios canais MET ou em proteínas a eles associadas, gerando forças nas extremidades das pontes protéicas entre os estereocílios e, conseqüentemente, uma força no feixe de estereocílios que aumenta o movimento das células ciliadas externas. No **mecanismo somático**, ocorrem mudanças conformacionais dependentes de voltagem na região lateral da membrana plasmática, as quais geram uma força de encurtamento celular nas células ciliadas externas. Essas mudanças conformacionais podem ser devidas a um motor de área, no qual uma proteína motora da membrana plasmática com um sensor de voltagem intrínseco é responsável pelo fenômeno, sendo a proteína prestina o principal candidato para esse papel. Outra possibilidade é um **motor flexoeletrico**, no qual ocorre flexão da membrana plasmática devido à alteração na sua carga elétrica de superfície. Em qualquer caso, a **eletromotilidade** das células ciliadas externas está acoplada à vibração da membrana basilar, amplificando-a na frequência temporal de pico e nas frequências temporais vizinhas. O resultado é uma sintonia mais fina do que as propriedades mecânicas passivas da membrana basilar permitiriam (Figura 11.8).

A probabilidade de abertura dos canais MET das células ciliadas é regulada por mecanismos de adaptação à intensidade do estímulo. O deslocamento dos estereocílios está acoplado à probabilidade de abertura dos canais MET através de molas de abertura elásticas, cujos correlatos moleculares são as pontes protéicas entre estereocílios vizinhos (Figura 11.7). A tensão nas molas dos canais é regulada por motores ativos de adaptação localizados nas extremidades superiores das pontes protéicas. Subindo ou descendo ao longo do citoesqueleto de actina, após o deslocamento dos estereocílios, esses motores controlam a tensão nas molas dos portões. Um único motor de adaptação contém dezenas de moléculas de miosina que cooperam para gerar as forças requeridas para a adaptação. Como acontece noutros mecanismos de adaptação sensorial, o Ca^{2+} é essencial para a adaptação. A elevação de $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{int}}$ que ocorre pela entrada de Ca^{2+} via canais MET dispara mecanismos de retroalimentação que agem no motor de miosina e/ou diretamente nos canais MET.

CODIFICAÇÃO DA INFORMAÇÃO SENSORIAL: INTENSIDADE, PROPRIEDADES TEMPORAIS E ESPACIAIS DO ESTÍMULO; CAMPOS RECEPTIVOS; QUALIDADE SENSORIAL E ESPAÇOS SENSORIAIS

O meio externo e o meio interno são representados várias vezes na atividade do sistema nervoso a partir das respostas dos receptores sensoriais. Isso é feito a partir da variação da energia do estímulo que neles incide. Portanto, o procedimento fundamental a ser realizado para, a partir dele, construir uma representação sensorial é a medida da intensidade do estímulo. Naturalmente, a intensidade do estímulo assume forma diversificada, de acordo com o sistema sensorial envolvido: luminância, concentração de substância odorífera no ar, concentração de substância palatável na saliva, pressão acústica, pressão arterial, concentração de

oxigênio no sangue, e assim por diante. Os diversos mecanismos de transdução sensorial, descritos nos parágrafos anteriores, encarregam-se de reduzir essa diversidade de fenômenos físicos a uma única linguagem: a variação do potencial de membrana das células receptoras.

A intensidade do estímulo varia no espaço e no tempo e, correspondentemente, os sistemas sensoriais têm mecanismos apropriados para codificar a variação em ambos os domínios.

Além disso, em cada domínio sensorial – luz, pressão acústica, estimulação cutânea – existem outras dimensões do estímulo, além da intensidade, as quais são de interesse para o organismo. Elas originam outros aspectos da sensação que são chamados coletivamente de qualidades sensoriais e são codificados de maneira particular em cada sistema sensorial.

Codificação da intensidade do estímulo

O primeiro passo da codificação da intensidade do estímulo ocorre no próprio receptor sensorial. Em quase todas as situações, a amplitude do potencial receptor é proporcional à intensidade do estímulo. Essa relação entre estímulo e resposta pode ser estudada registrando-se o potencial de membrana ou a corrente de membrana com estímulos de intensidade crescente. A Figura 11.9 ilustra um estudo desse tipo realizado em cones da retina de macaco, os quais são bastante semelhantes aos cones humanos em diversos aspectos. A resposta à luz dos cones é uma hiperpolarização do potencial de membrana (Figura 11.9A), a qual é devida à supressão da corrente iônica que entra na célula no escuro (Figura 11.9B). Essa resposta guarda relação estreita com a intensidade do estímulo visual, ou seja, com a intensidade luminosa, de uma forma geral aumentando à medida que a intensidade do estímulo aumenta.

A amplitude do potencial receptor determina a frequência de descarga da fibra nervosa associada ao receptor, constituindo o segundo passo da codificação de intensidade do estímulo em sistemas sensoriais. Essa etapa é essencial para a transmissão a longas distâncias da informação sobre a magnitude do estímulo, uma vez que protege o sistema de perdas dissipativas que ocorreriam em qualquer processo de transmissão que envolvesse o próprio potencial receptor. A longa distância, tudo o que é necessário computar é o número de impulsos nervosos que chegam numa dada unidade de tempo, independentemente de sua amplitude. Esse fato foi descoberto pelos engenheiros nas primeiras tentativas de transmissão de sinais de rádio a longas distâncias, através de perturbações atmosféricas e de outras naturezas. Os diversos aspectos desse fenômeno podem ser estudados registrando-se os potenciais de ação das fibras de um nervo sensorial. A Figura 11.10 ilustra as relações complexas entre intensidade e frequência temporal do estímulo acústico e a frequência de descarga de potenciais de ação de uma fibra do nervo coclear do gato. Na sua frequência característica (frequência ótima para estimulação), a fibra coclear começa a responder a níveis baixos de intensidade do estímulo, apresenta uma faixa dinâmica relativamente estreita e satura a níveis altos de intensidade, enquanto em frequências maiores ou menores, a fibra só começa a responder em níveis relativamente altos de intensidade.

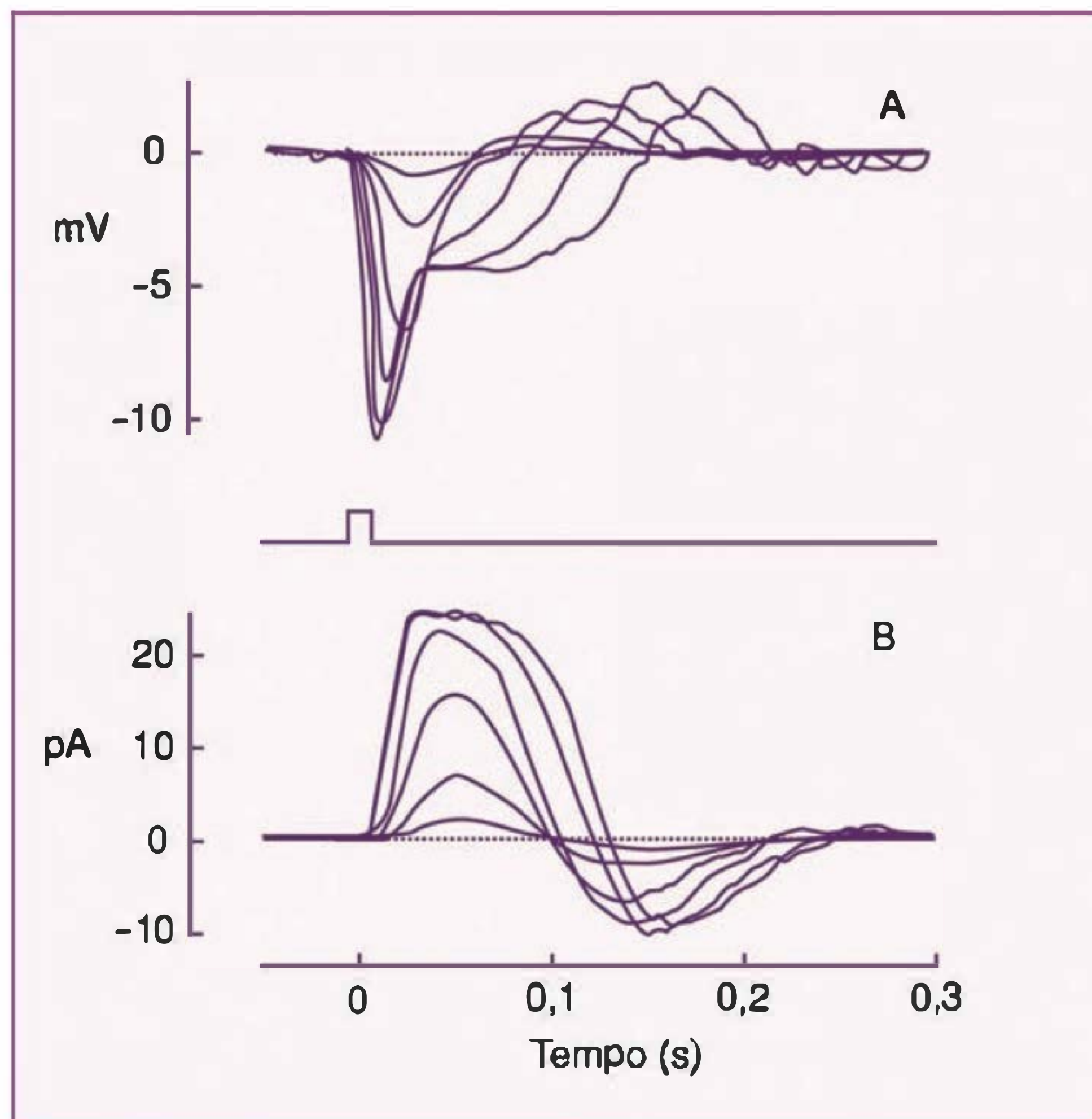


Fig. 11.9 A amplitude do estímulo sensorial determina a amplitude do potencial receptor, constituindo o primeiro passo da codificação de intensidade do estímulo em sistemas sensoriais. Essa relação entre estímulo e resposta pode ser estudada registrando-se o potencial de membrana ($E_m = E_{int} - E_{ext}$) ou a corrente de membrana (I_m) com estímulos de intensidade crescente. A figura ilustra um estudo desse tipo realizado em cones de macaco (*Macaca fascicularis* e *Macaca mulatta*), os quais são bastante semelhantes aos cones humanos nesse aspecto. **(A)** Fotovoltagem registrada por *whole-cell voltage clamp* com eletrodos *patch*. Respostas de um cone L (com uma pequena contribuição de bastonetes via junções comunicantes) a estímulos luminosos de intensidade crescente, variando de $3,68 \times 10^3$ a $2,96 \times 10^6$ fotons/ μm^2 . O segmento externo do cone foi iluminado axialmente com luz não-polarizada de 660 nm. Para intensidades pequenas foi tirada a média de várias respostas ao mesmo estímulo, de tal forma que cada traçado resulta de 1–11 respostas. Os cones respondem à luz com um potencial receptor hiperpolarizante, cuja amplitude cresce em função da intensidade do estímulo ($E_m = -30$ mV no escuro, correspondente ao nível constante de 0 mV no gráfico). **(B)** Fotocorrente registrada com eletrodos de sucção. Respostas de outro cone L a estímulos luminosos, com intensidade variando de $3,36 \times 10^3$ a $6,23 \times 10^5$ fotons/ μm^2 . O segmento externo foi iluminado transversalmente com luz polarizada de 660 nm, sendo a área estimulada $4,28 \times 10^{-2} \mu\text{m}^2$. Cada traçado resultou de 2–11 respostas. A resposta à luz dos cones é uma supressão da corrente iônica que entra na célula no escuro, a qual depende da intensidade do estímulo. Nos traçados, a corrente de escuro dirigida para dentro corresponde ao nível constante de 0 pA, enquanto a resposta celular ao estímulo é mostrada como deflexões positivas a partir desse nível. Essa alteração da corrente de membrana ilustrada em **(B)** leva à hiperpolarização celular mostrada em **(A)**. Os registros em **(A)** e **(B)** foram feitos com filtro de 0–100 Hz, sendo a forma de onda e a duração do estímulo (10 ms) mostradas no gráfico do meio. (Modificado de Schneeweis DM, Schnapf JL. The photovoltage of macaque cone photoreceptors: adaptation, noise, and kinetics. *Journal of Neuroscience*, 1999;19:1203–1216.)

Codificação das propriedades temporais do estímulo: intervalo de amostragem no tempo

Cada sistema sensorial mede a variação da intensidade dos estímulos no espaço e no tempo, extraindo a informação relevante sobre como o meio ambiente ou o meio interno estão organizados e como mudam de um momento para outro. Para realizar essa tarefa, cada sistema sensorial usa um conjunto específico de estratégias, adaptado ao tipo de energia do estímulo.

A codificação temporal é essencialmente direta, traduzindo-se na variação “em tempo real” da amplitude do potencial receptor em função da variação da intensidade do estímulo. Isso ocorre em todas as classes de receptores da olfação, visão, audição, equilíbrio, gustação e somestesia. Os receptores transmitem essa informação às células de

segunda ordem através da modulação da liberação de neurotransmissor pela própria variação do potencial receptor. Isso acontece nos cones e bastonetes, nas células ciliadas do órgão de Corti, nas células ciliadas das máculas do sáculo e do utrículo, nas células ciliadas das cristas ampolares e nas **células de Merckel**. Alternativamente, o potencial receptor gera diretamente potenciais de ação, os quais vão, por seu turno, modular a liberação de neurotransmissor ao chegarem à primeira sinapse, como acontece nas células olfativas, nas células gustativas, nos **corpúsculos de Meissner**, nos **corpúsculos de Ruffini** e nos **corpúsculos de Paccini**. De uma forma ou de outra, o sistema nervoso central recebe, através de milhões de fibras, codificada na frequência de descarga dos potenciais de ação dessas fibras, a informação em “tempo real” de como está variando a

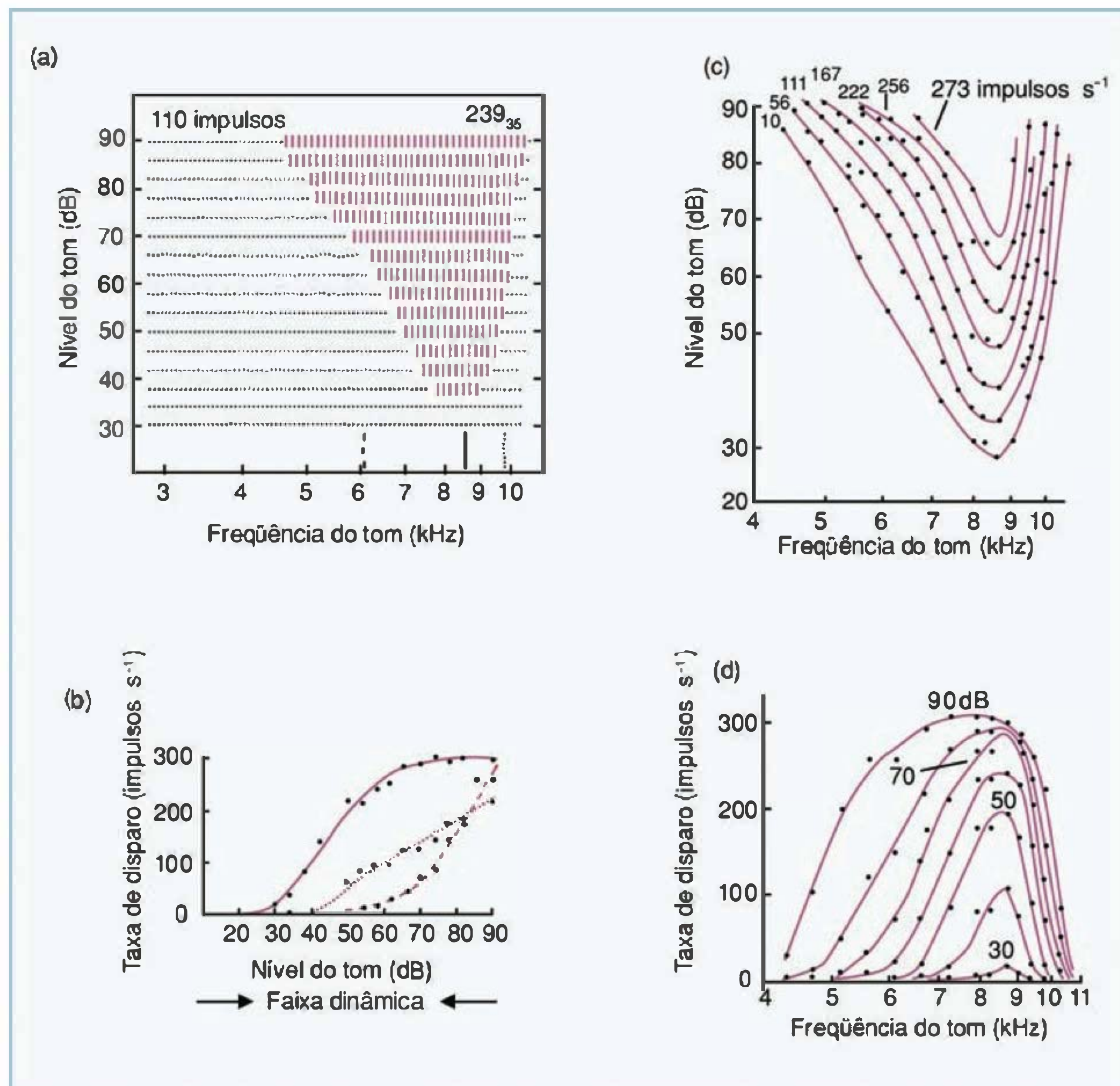


Fig. 11.10 A amplitude do potencial receptor determina a frequência de descarga da fibra nervosa associada ao receptor sensorial, constituindo o segundo passo da codificação de intensidade do estímulo em sistemas sensoriais, o qual é essencial para a transmissão a longas distâncias da informação sobre a magnitude do estímulo. Os diversos aspectos desse fenômeno são estudados registrando-se os potenciais de ação das fibras de um nervo sensorial. A figura ilustra as relações complexas entre intensidade e frequência temporal do estímulo acústico e a frequência de descarga de potenciais de ação de uma fibra do nervo coclear do gato. **(A)** Área de resposta de frequência da fibra nervosa. O comprimento de cada linha vertical indica o número médio de potenciais de ação provocados por um estímulo de 50 ms na frequência e intensidade indicadas. **(B)** Funções frequência *versus* intensidade obtidas por "cortes verticais" nas frequências indicadas pelos símbolos correspondentes em **(A)**. Na sua frequência característica, a fibra coclear começa a responder a níveis baixos de intensidade do estímulo, apresenta uma faixa dinâmica relativamente estreita e satura a níveis altos de intensidade (linha contínua). Em frequências maiores ou menores, a fibra só começa a responder em níveis relativamente altos de intensidade (linhas pontilhada e tracejada, respectivamente). **(C)** Contornos de isofrequência da resposta da fibra coclear, obtidos através de "cortes horizontais" em **(B)**. **(D)** Contornos de isointensidade da fibra coclear, obtidos através de cortes horizontais em **(A)**. (Modificado de Evans EF. Functional anatomy of the auditory system. In: Barlow HB, Mollon JD (eds.). *The Senses*, p. 251-306. Cambridge: Cambridge University Press, 1982b.)

intensidade da estimulação sensorial na miríade de receptores periféricos.

Entretanto, deve-se notar que os diversos canais de transmissão de informação sensorial – as diversas vias sensoriais – sinalizam os fenômenos temporais com diferente precisão de amostragem. A precisão depende essencialmente do tamanho da **janela de amostragem temporal**, ou seja, do intervalo de tempo em que uma única medida da intensidade do estímulo é feita. Essa janela nunca é infinitesimal e, assim, cada medida é sempre uma média das flutuações de intensidade num certo intervalo de amostragem. Quando a janela de amostragem é pequena, a precisão é alta e, em teoria da informação, diz-se que a entropia é baixa. Quando o intervalo de amostragem é grande, dá-se

o oposto: a precisão é baixa e a entropia é alta. Por outro lado, uma janela de amostragem grande apresenta a vantagem de tornar a medida final menos sensível às flutuações, relacionadas ou não com variações do estímulo que não têm interesse para o indivíduo. Esse também é um princípio fundamental da engenharia para melhorar a relação sinal/ruído, a técnica de promediação (tirar a média de uma distribuição).

Assim, não é surpresa que vários sistemas sensoriais apresentem pelo menos duas classes de canais trabalhando lado a lado, porém operando com janelas de amostragem temporal de diferentes durações: as vias M e P da visão, as vias associadas aos receptores de Meissner e Merkel da pele superficial e as vias associadas aos receptores de Pac-

cini e Ruffini da pele profunda, para citar alguns exemplos, compreendem pares com janelas temporais relativamente curtas e longas, respectivamente.

Codificação das propriedades espaciais do estímulo: intervalo de amostragem no espaço, campo receptivo

Ao lado da amostragem temporal, os sistemas sensoriais também medem as variações espaciais da energia associada aos estímulos. A amostragem espacial constitui um aspecto fundamental da somestesia cutânea e da visão humanas.

Na visão, o sistema óptico ocular forma uma imagem sobre a retina na qual estão representados, com alto grau de detalhamento, os objetos distribuídos no campo visual monocular correspondente. Essa imagem é amostrada por um mosaico de cones e bastonetes, os quais alimentam circuitos neuronais retinianos, cuja saída é constituída pelos axônios das células ganglionares que integram o nervo óptico. Na fóvea humana e de outros primatas, as células ganglionares P estão conectadas a células bipolares MB e, essas, a cones M e L, numa razão de um cone para uma célula bipolar e uma célula ganglionar. Nesse caso, a precisão da amostragem espacial é determinada pela região do espaço capaz de estimular aquele cone, ou seja, pelo campo receptivo do cone. Entretanto, fora da região foveal, a via P está organizada com grande convergência a cada estação sináptica, o que também ocorre com outros circuitos retinianos em toda a retina, incluindo a fóvea, como é o caso da via M. Nesse caso, a janela de amostragem espacial é o campo receptivo da célula ganglionar, cujas dimensões determinam a precisão espacial do sistema.

As vantagens e desvantagens apresentadas por canais de processamento sensorial com campos receptivos pequenos ou grandes são semelhantes ao que já foi dito anteriormente para os intervalos de amostragem temporal. Campos receptivos pequenos, como os da via P, asseguram alto grau de precisão de amostragem espacial. Por outro lado, campos receptivos grandes, como os da via M, apresentam a vantagem de aumentar a relação sinal/ruído para sinais espaciais relativamente grandes.

Para a somestesia cutânea, há vias de campos receptivos pequenos e grandes tanto para a pele superficial quanto para a profunda. Nas camadas superficiais, as vias associadas aos receptores de Merckel e Meissner apresentam campos receptivos relativamente pequenos e grandes, respectivamente. Nas camadas profundas, o mesmo é encontrado para as vias associadas aos receptores de Ruffini e Paccini, respectivamente. Essas diferenças entre os mecanorreceptores cutâneos e suas fibras nervosas associadas, na maneira como codificam as propriedades espaciais e temporais do estímulo, explicam a enorme capacidade sensorial da pele, a qual é capaz de representar acuradamente estímulos relativamente complexos.

O mais comum é que uma célula ganglionar na visão ou uma fibra aferente na somestesia transmitam para os centros nervosos mais centrais informação tanto espacial quanto temporal, ou seja, como a intensidade do estímulo está variando simultaneamente nesses domínios. Devido às limitações na capacidade de amostragem dessas células, geralmente é necessário algum tipo de compromisso entre

precisão no espaço e no tempo. Qualquer ganho em precisão espacial acaba sendo acompanhado por uma perda de precisão temporal e vice-versa. Assim, uma razão adicional para que os sistemas visual e somestésico das diversas espécies trabalhem com vias paralelas com diferentes dimensões de janelas espaciais e temporais é obter precisão suficiente simultaneamente no espaço e no tempo para a solução eficiente das tarefas comportamentais.

Codificação espectral: intervalo de amostragem nas frequências temporais e espaciais

Além do compromisso entre precisão no espaço e tempo, outro fator limitante fundamental influencia o desenho de qualquer sistema de amostragem, seja dos sistemas sensoriais, seja dos equipamentos de medida construídos pelo homem. Trata-se de como um sistema amostra simultaneamente um determinado domínio e sua transformada espectral, ou seja, domínios que são transformações de Fourier um do outro.

Por exemplo, quando o sistema auditivo é estimulado, com que precisão ele registra simultaneamente a variação de energia do estímulo no tempo e nas frequências temporais? Uma solução idealizada para esse problema seria obtida se o sistema operasse com canais de amostragem trabalhando em paralelo, especializados para cada domínio, com precisão infinita em cada caso. Dessa forma, uma amostragem infinitamente precisa no tempo poderia ser feita usando-se um canal com janela de amostragem temporal infinitésima. Contudo, esse canal não poderia discriminar frequências temporais, uma vez que responderia igualmente a todas elas. Simultaneamente, poderia ser obtida precisão infinita no domínio das frequências temporais usando-se filtros perfeitamente sintonizados para uma única frequência. Como esses filtros precisariam ter janelas de amostragem de duração infinita, eles seriam incapazes de assinalar o momento de ocorrência de qualquer evento.

Nenhum desses extremos existe no mundo físico, sendo apenas idealizações matemáticas. Todos os sistemas de medidas naturais e artificiais, construídos para armazenar, transmitir ou analisar informação acústica, representam graus diferentes de compromisso entre precisão nos domínios do tempo e das frequências temporais. Em 1946, Dénes Gábor (1900-1979), cientista húngaro que recebeu o Prêmio Nobel de Física pela invenção da holografia, demonstrou que as incertezas ou entropias (grandeza inversa à precisão) de dois domínios relacionados pela transformada de Fourier são inversamente proporcionais, de tal forma que quando a incerteza diminui num domínio ela simultaneamente aumenta no outro, seguindo a identidade matemática (no caso do tempo e frequência temporal): $\Delta t \cdot \Delta f \geq 1/2$. Nessa identidade, Δt é a incerteza ou entropia de amostragem temporal (a duração da janela de amostragem expressa como variância), Δf a incerteza ou entropia da amostragem espectral (a sintonia do filtro de frequências temporais também expressa como variância), e o produto das duas é chamado incerteza ou entropia conjunta.

Assim, um sistema de medida acústica precisa ser otimizado para amostrar com maior precisão o domínio que contiver a informação necessária à tarefa a ser desempenhada. No caso do sistema auditivo humano, ele precisa ser otimizado para permitir, por exemplo, a compreensão da fala. É

essencial a análise simultânea no tempo e nas frequências temporais para a compreensão da fala. Essa análise é feita na natureza pelo sistema auditivo humano e, em laboratório, pela espectrografia acústica. Em ambos os casos é necessário que o sistema de amostragem tenha a precisão necessária no domínio do tempo e das frequências temporais.

A situação pode ser ainda mais complexa no sistema visual, onde a informação presente na imagem retiniana está contida na variação de energia no tempo, em duas dimensões de espaço e nas suas transformadas espectrais – uma dimensão de frequências temporais e duas dimensões de frequências espaciais. Esse também é o caso da informação somestésica cutânea, onde essas seis dimensões precisam ser consideradas.

Tomando a visão como exemplo, os estímulos encontrados na natureza são compostos por objetos isolados ou, frequentemente, grupos de objetos similares. Assim, os estímulos visuais exibem simultaneamente singularidades e periodicidades espaciais. Da mesma maneira, os estímulos visuais compreendem singularidades e periodicidades temporais, devido aos movimentos dos objetos numa cena visual sob a ação de forças aplicadas em objetos isolados ou objetos semelhantes de regiões circunscritas do meio ambiente.

Tanto as singularidades quanto periodicidades são severamente limitadas em condições naturais – somente na matemática os pontos são infinitésimos e as frequências são infinitamente estendidas. Quando uma singularidade tem dimensão finita, o sistema que a mede também não necessita ter precisão infinita e sua janela de amostragem pode ter certa extensão ou duração. O mesmo aplica-se às periodicidades: se elas não se estendem infinitamente, parte substancial da energia espalha-se para as frequências vizinhas, e os filtros que serão utilizados para medi-las também não necessitam ter precisão infinita, podendo ter alguma sensibilidade a frequências espaciais ou temporais em torno da sua frequência ótima.

Na visão, esses canais estão implementados em circuitos retinianos cujas saídas são os axônios das células ganglionares. As diferentes classes de células ganglionares

retinianas representam diferentes compromissos de precisão no espaço e no tempo (como já mencionado nas seções anteriores), mas também diferentes compromissos de precisão nesses domínios e suas transformadas. Por exemplo, no homem e outros primatas, as células M e P respondem com diferentes graus de precisão nos domínios do espaço, tempo, frequências espaciais e frequências temporais (Tabela 11.2). Dessa forma elas remetem ao córtex cerebral informações complementares e uma hipótese é que nas diversas vias corticais essa informação seja usada de acordo com a tarefa comportamental executada.

Um arranjo semelhante é encontrado na somestesia cutânea, com as vias relacionadas aos corpúsculos de Meissner e Merckel da pele superficial, e as vias relacionadas aos corpúsculos de Paccini e Ruffini da pele profunda, realizando o partilhamento das tarefas de transmissão de informação ao córtex cerebral de uma forma que guarda certa semelhança operacional às vias M e P da visão (Tabela 11.2).

Codificação da qualidade sensorial: espaços sensoriais

Muitos sistemas sensoriais estão organizados para extrair informação sobre outras propriedades do estímulo além da intensidade. Essas propriedades são particulares a cada tipo de estímulo sensorial e originam aspectos da sensação coletivamente chamados de qualidades sensoriais.

Em certos casos, o sistema sensorial está organizado em torno de receptores seletivos aos aspectos do estímulo que são relevantes para a qualidade sensorial. A informação é enviada em canais paralelos para o sistema nervoso central, onde é integrada. Isso acontece no sistema sensorial somático, onde existem receptores específicos para dor primária, dor secundária, frio, calor, diversas qualidades de mecanorrecepção cutânea e mecanorrecepção articular, as quais contribuem para a percepção de estímulos somestésicos com qualidades distintas.

Noutros casos, circuitos neurais específicos operam sobre a saída de receptores sensoriais sensíveis às variações

Tabela 11.2 Divisão de tarefa entre os canais de processamento de informação sensorial: vias M e P do sistema visual; vias associadas aos corpúsculos de Meissner e Merckel do sistema sensorial somático cutâneo superficial; vias associadas aos corpúsculos de Paccini e Ruffini do sistema sensorial somático cutâneo profundo

Domínio de Amostragem	Canal M Canal Meissner Canal Paccini	Canal P Canal Merckel Canal Ruffini
Precisão no espaço	Baixa	Alta
Tamanho do campo receptivo	Campo receptivo grande	Campo receptivo pequeno
Precisão nas frequências espaciais	Alta	Baixa
Largura da banda espectral	Banda estreita	Banda larga, estendendo-se a frequências espaciais altas
Precisão no tempo	Alta	Baixa
Duração da resposta a um pulso luminoso	Resposta breve	Resposta longa
Precisão nas frequências temporais	Baixa	Alta
Largura da banda espectral	Banda larga, estendendo-se a frequências temporais altas	Banda estreita

A comparação é apenas relativa entre cada par de canais e é estritamente dependente do local considerado (p. ex., células M e P da mesma região da retina e assim por diante).

de intensidade do estímulo, com diferentes faixas de sensibilidade, gerando novas qualidades sensoriais, como os odores, as cores, os timbres e os sabores, entre outras. Cada qualidade sensorial pode ser mapeada em espaços sensoriais, os quais representam a sua diversidade de forma quantitativa e estabelecem os limites da percepção humana no domínio considerado.

A discriminação de cores é construída fisiológica e psicofisicamente. No primeiro estágio, os três cones têm sensibilidades diferentes aos diversos comprimentos de onda, mas por si sós não podem dar suporte à discriminação de cores. Isto porque a resposta de um cone pode ser equalizada em toda a faixa de comprimentos de onda, ajustando-se a intensidade do estímulo, o que é chamado de Princípio da Univariância de Rushton, em homenagem ao fisiologista inglês Sir William A. H. Rushton (1901-1980). No segundo estágio, mecanismos retinianos pós-receptoriais operam sobre a saída dos três cones, constituindo canais de oponência de cores – um para o azul/amarelo e outro para o verde/vermelho. Nos estágios posteriores, esses canais são modificados ao nível cortical, sendo que sua sensibilidade pode ser quantificada nos experimentos de cancelamento de matizes. Finalmente, o produto final da discriminação de cores pode ser mapeado em espaços sensoriais tridimensionais como, por exemplo, o que usa as coordenadas *xyz* do espaço de cores da CIE 1931. Nesse espaço, o plano *xy* representa todas as cromaticidades, combinações de matiz e saturação, discriminadas pela visão humana, enquanto a dimensão perpendicular a esse plano, *z*, representa luminância. Quando as três dimensões são combinadas, verifica-se que o ser humano é capaz de discriminar até 16 milhões de cores, as quais estão representadas nesse espaço de cor.

ORGANIZAÇÃO TOPOGRÁFICA DO PROCESSAMENTO SENSORIAL: DO NEURÔNIO PRIMÁRIO AO CÓRTEX SENSORIAL

Nos receptores sensoriais iniciam-se as vias neurais receptoras, as quais levam diversos tipos de informação para o sistema nervoso central, cada uma delas sendo portadora de um tipo de mensagem. As modalidades de informação receptiva que dão origem à atividade consciente trafegam todas por vias que, através de várias estações sinápticas, vão até o córtex cerebral. Como mencionado no início deste capítulo, outros tipos de informação receptiva não originam nenhum grau de atividade consciente e, nesse caso, suas vias podem ou não envolver o córtex cerebral.

Quase todas as vias que vão ao córtex cerebral, não somente as vias sensoriais, mas inclusive certas vias do controle motor, têm uma estação sináptica no tálamo. Essa volumosa massa de substância cinzenta subcortical é dividida em um grande número de núcleos. Cada um deles recebe um tipo de aferência e projeta-se para uma região específica do neocórtex cerebral. Por exemplo, o núcleo geniculado lateral recebe informação da retina e conecta-se com a área visual primária no lobo occipital; o núcleo geniculado medial recebe informação coclear e projeta-se para a área auditiva primária no lobo temporal; o complexo ventrobasal recebe informação dos receptores somestésicos especializados e projeta-se para a área somestésica primária no lobo parietal; e assim por diante. Uma exceção importante é a via olfativa, a qual se projeta inicialmente para várias regiões

Quadro 11.1 Linhas rotuladas

O fisiologista e anatomista alemão Johannes Peter Müller (1801-1858) foi o responsável por enunciar a chamada Lei das Energias Nervosas Específicas, a qual estabelece que, quando uma determinada população neuronal é ativada, isso origina sempre a mesma percepção consciente, independentemente de o estímulo utilizado ter sido o estímulo natural para aquela via ou qualquer outro. Por exemplo, a compressão do globo ocular produz um fosfeno, uma forma de percepção visual, na região apropriada do campo visual, ou seja, diametralmente oposta à região retiniana estimulada, apesar de o estímulo mecânico não ser a forma natural de estimular a visão.

A existência de linhas sensoriais rotuladas reside não somente na maior sensibilidade dos receptores sensoriais a um dado tipo de estímulo, mas também na sua conexão através de uma sequência altamente organizada de estações sinápticas com centros cerebrais específicos.

do paleocórtex cerebral. De uma dessas regiões, o córtex piriforme, uma via olfativa de segunda ordem, projeta-se para o núcleo médio-dorsal do tálamo e daí para as áreas órbito-frontal medial e lateral do neocórtex cerebral.

Dois princípios importantes influenciam a organização das vias e centros sensoriais: a informação sensorial é transmitida ao longo de linhas rotuladas (ou marcadas); a anatomia e a fisiologia das vias e centros sensoriais são dominadas pela sua organização topográfica.

Organização topográfica

As vias sensoriais, assim como as vias motoras, estão organizadas topograficamente, ou seja, deslocando-se ao longo de um núcleo ou uma área sensorial, observa-se que os neurônios das diferentes localizações representam progressivamente, ordenadamente, um determinado contínuo funcional.

A compreensão desse arranjo estrutural emana da análise em particular de cada sistema sensorial. Na somestesia, os receptores sensoriais de cada local do corpo conectam-se a locais específicos dos núcleos e áreas somestésicos, o que é chamado **somatotopia** (termo também empregado nas vias motoras). Na visão, cada região do campo visual projeta-se numa região da retina e os fotorreceptores de cada local da retina originam vias que se projetam para localizações específicas dos núcleos e áreas visuais, sendo esse arranjo chamado de **retinotopia** ou **visuotopia** (Figura 11.11). Assim, na somestesia, motricidade e visão, as vias neuronais conectam regiões corporais contíguas a localizações também contíguas do espaço neural. Essa ordem é mantida ao longo de sucessivas estações sinápticas, sobrevivendo a reorganizações muitas vezes complexas ao longo do seu trajeto, como acontece na separação das diversas classes de axônios de células ganglionares retinianas na chegada do trato óptico ao núcleo geniculado lateral do tálamo.

Independentemente de suas particularidades, na somestesia, motricidade e visão, a topografia altamente ordenada das projeções neurais gera mapas espaciais do corpo ou do campo visual no espaço neural. Na audição, entretanto, o que é similarmente representado é a frequência temporal

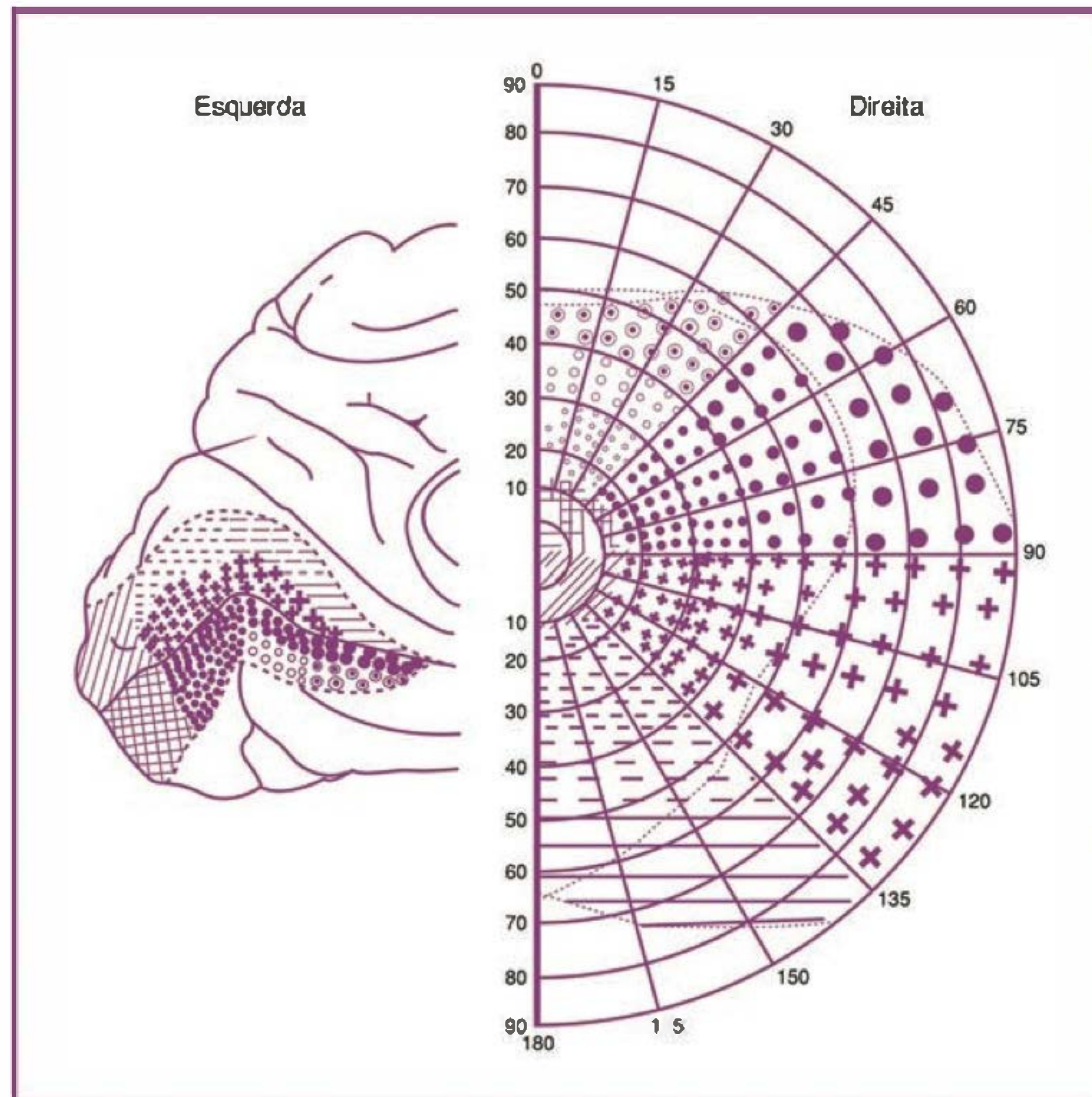


Fig. 11.11 O córtex cerebral contém vários mapas do campo visual, sendo um deles localizado no córtex estriado ou área visual primária. A metade direita do campo visual está representada na área estriada do hemisfério esquerdo cerebral, a qual é mostrada na figura com a fissura calcarina aberta. Símbolos iguais são usados para delimitar as diversas regiões do campo visual à direita e da área estriada à esquerda na figura. A região central do campo visual está representada posteriormente no cérebro e ocupa uma área relativamente grande. A região periférica do campo visual está representada anteriormente no cérebro e ocupa uma região relativamente pequena. O meridiano horizontal está representado ao longo da fissura calcarina, em sua profundidade, enquanto o meridiano vertical, ao longo das margens superior e inferior do córtex estriado. (Modificado de Holmes G. The organization of the visual cortex in man. Ferrier lecture. *Proceedings of the Royal Society*, 1944;132:348–361.)

do estímulo, a tonalidade. Isto se deve à maneira como sons de frequências diferentes são mapeados ao longo da cóclea. Isso é feito graças às propriedades mecânicas da membrana basilar, sendo chamado **tonotopia coclear**. A partir daí existe uma projeção ordenada das diferentes regiões da cóclea ao longo das vias auditivas, de tal forma que o mapa tonotópico é preservado.

Cada contínuo sensorial está representado várias vezes no sistema nervoso central. Em primeiro lugar, ele é mapeado em cada nível da via. No caso da visão, por exemplo, existem mapas na retina, no tálamo, no córtex cerebral e assim por diante. Em segundo lugar, em cada um desses níveis existem vários mapas, multiplicidade essa que atende às necessidades do processamento paralelo de informação de cada sistema sensorial. Assim, existem áreas corticais, cada uma contendo um mapa do campo visual, especializadas para o processamento de diversos aspectos do estímulo visual: cor, movimento, e assim por diante.

BASES PSICOFÍSICAS DA FISILOGIA SENSORIAL: DETECÇÃO, IDENTIFICAÇÃO E DISCRIMINAÇÃO SENSORIAL

A psicofísica é a ciência que procura quantificar as sensações, tendo sido fundada pelo médico, físico, matemático

e filósofo alemão Gustav Theodor Fechner (1801-1887). Fechner mostrou que os eventos mentais não somente eram mensuráveis, mas, inclusive, podiam ser medidos em termos de suas relações com os eventos físicos que lhes dão origem, possibilitando a exploração experimental quantitativa dos fenômenos sensoriais e estabelecendo a psicofísica como um dos métodos fundamentais da psicologia científica.

Os métodos psicofísicos dependem essencialmente do conhecimento do estímulo físico e da resposta dada pelo sujeito. O estímulo pode variar ao longo de um grande número de dimensões, incluindo intensidade, tempo, espaço e as dimensões de qualidade. A resposta do sujeito pode ser uma resposta verbal ou noutra dimensão motora, como pressionar manualmente um botão. Através do uso dessas outras formas de resposta, métodos semelhantes aos empregados na psicofísica humana têm sido usados em animais, tornando possível a comparação das capacidades sensoriais das várias espécies.

Limiares de detecção

Grande parte da psicofísica sensorial é dedicada à medida dos limiares de detecção, ou seja, encontrar o valor para uma determinada dimensão do estímulo que o torna detectável pelo sujeito. Por exemplo, descobrir a luminância que

um padrão exibido num monitor precisa ter para ser visível ao ser humano ou a outro animal. Esse tipo de limiar é comumente chamado de limiar absoluto.

Existem vários procedimentos de medida de limiares de detecção. No método dos limites, o estímulo é aumentado (série ascendente) ou diminuído (série descendente) até que se torne minimamente visível. O sujeito participa assinalando em cada apresentação do estímulo sua presença ou não. No método do ajuste, o sujeito tem um papel mais ativo e controla o nível de estimulação, aumentando-o ou diminuindo-o até encontrar o seu próprio limiar. Nesses procedimentos, um fator indesejável é a expectativa do sujeito, o qual sabe, em cada apresentação, se ela consistirá em um estímulo maior ou menor que o anterior. No método dos estímulos constantes, a ordem de apresentação dos vários níveis de estimulação é aleatória, de tal forma que a expectativa do sujeito é mantida constante ao longo de todo o procedimento. Outro método de medida dos limiares psicofísicos é o da escolha forçada entre duas ou mais alternativas. Nesse caso, o sujeito é obrigado a escolher entre dois ou mais estímulos apresentados simultaneamente. Esse procedimento pode ser associado aos demais já mencionados, de forma a minimizar o tempo despendido, combinando-o como o método do ajuste, ou minimizar artifícios como a expectativa do sujeito, combinando-o com o método dos estímulos constantes.

As medidas dos limiares psicofísicos resultam em valores ligeiramente diferentes em tentativas sucessivas, seja porque os limiares efetivamente variam ou porque um certo grau variável de ruído está sempre presente no processo. A consequência é que a relação entre percentual de acertos e nível de estimulação não é uma função degrau, como seria se as medidas fornecessem sempre o mesmo valor para o limiar, e sim uma função sigmoide, chamada função psicométrica (Figura 11.12). O limiar passa a ser definido estatisticamente num ponto dessa curva, o qual depende do número de alternativas apresentadas ao sujeito, sendo de 50% para o caso mais simples, em que o sujeito responde sim ou não para uma alternativa, 75% para o caso de escolha forçada com duas alternativas, e assim por diante (Figura 11.12). A função psicométrica é a probabilidade de o limiar ser menor ou igual a um determinado nível de estimulação, em função do nível de estimulação, e como tal corresponde à integral da função probabilidade de o limiar ocorrer num determinado nível de estimulação em função do próprio nível de estimulação (Figura 11.13).

Limiares de discriminação

Os métodos psicofísicos também podem ser usados para a medida da diferença mínima entre dois estímulos que um sujeito percebe. Esse tipo de limiar é comumente chamado de limiar diferencial ou diferença mínima perceptível. Os procedimentos usados são os mesmos descritos na seção anterior mas, aqui, busca-se quantificar a mudança num determinado estímulo necessária para que ele seja percebido como diferente pelo sujeito.

A propriedade do estímulo a ser variada pode ser quantitativa ou qualitativa, embora os trabalhos pioneiros de Ernst Heinrich Weber (1795-1878), médico alemão considerado um dos fundadores da psicologia experimental, tenham sido realizados com variáveis quantitativas. A chamada Lei

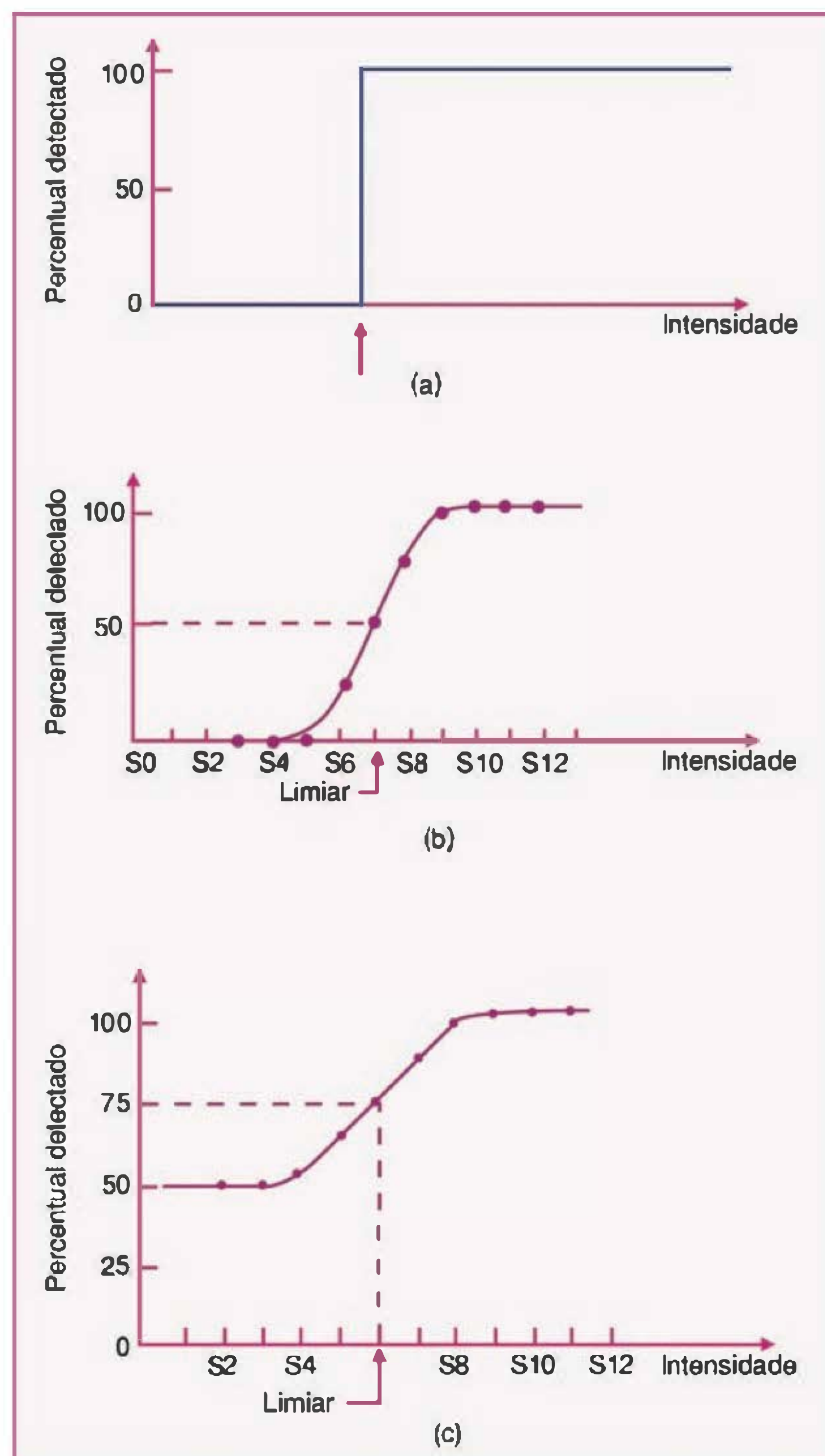


Fig. 11.12 Resultados esperados de experimentos para a medida do limiar de detecção de estímulos sensoriais. Os gráficos representam a proporção de acertos para cada nível de estimulação. (A) Resultado esperado se o limiar de detecção medido não variasse em medidas sucessivas, representado por uma função psicométrica em degrau. (B) Resultado geralmente obtido quando a resposta do sujeito à apresentação de um único estímulo é sim ou não, mostrando que o limiar muda ligeiramente de uma medida para outra, resultando numa função psicométrica com a forma sigmoide. (C) Resultado geralmente obtido quando o sujeito é obrigado a escolher entre dois estímulos apresentados simultaneamente (escolha forçada com duas alternativas, 2AFC). (Modificado de Levine MW. *Levine & Shefner's Fundamental of Sensation and Perception*. Oxford: Oxford University Press, 2000.)

de Weber estabelece que a diferença mínima perceptível de intensidade (ΔI), tamanho, duração ou outra propriedade quantitativa de um estímulo é proporcional ao valor dessa mesma grandeza no estímulo de comparação (I_0):

$$\Delta I = k \cdot I_0$$

Essa equação pode ser arrumada para expressar o fato de que a diferença mínima perceptível é uma fração cons-

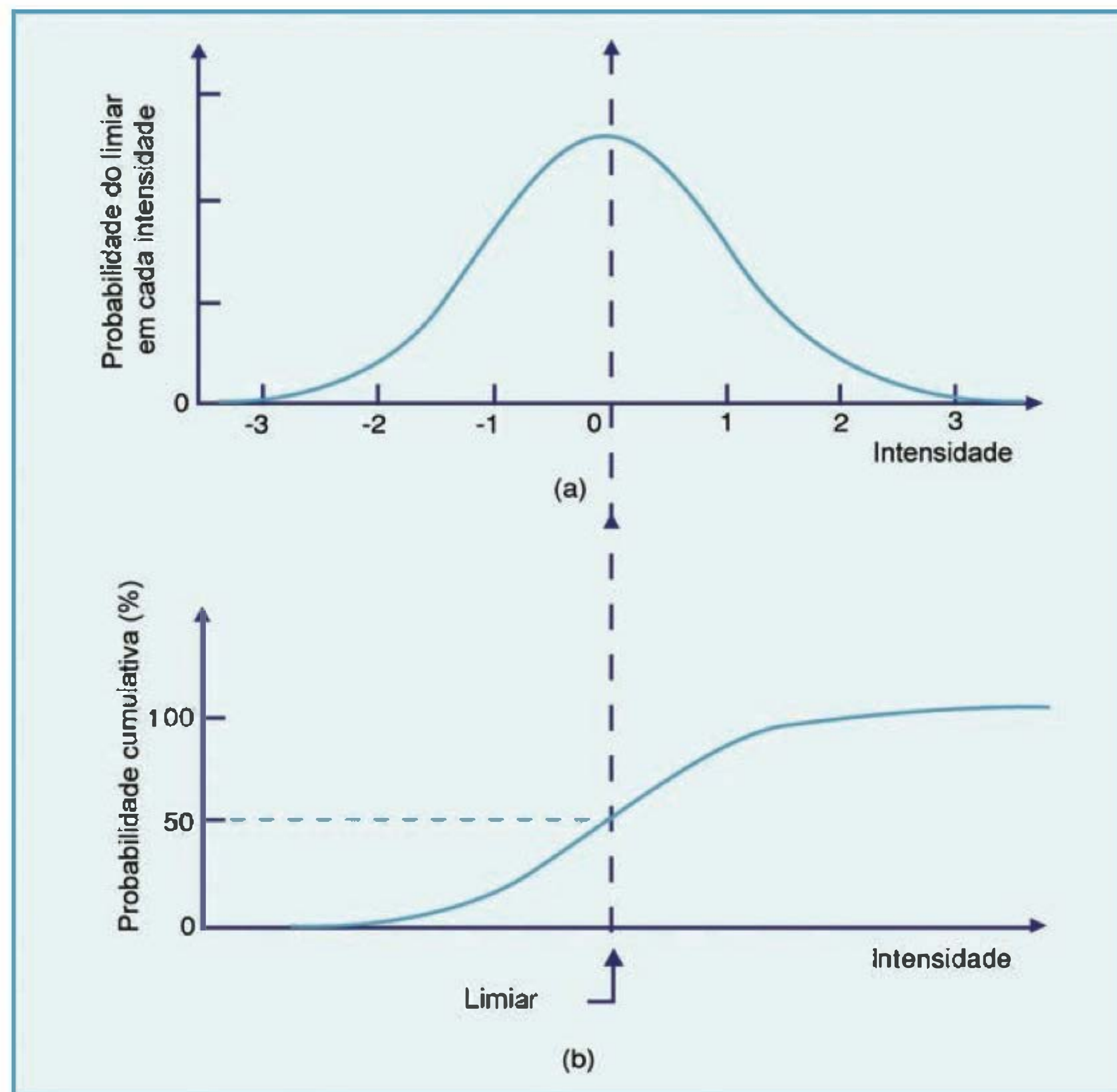


Fig. 11.13 (A) Probabilidade de o limiar ocorrer nos diversos níveis de estimulação testados. A maior probabilidade corresponde ao valor aceito como mais representativo do limiar sensorial. **(B)** A função psicométrica corresponde à integral da função de probabilidade. (Modificado de Levine MW. *Levine & Shefner's Fundamental of Sensation and Perception*. Oxford: Oxford University Press, 2000.)

tante do estímulo de comparação, a chamada Fração de Weber (k):

$$k = \Delta I / I_0$$

A Lei de Weber é uma formulação fundamental da psicofísica, e essencialmente mostra que quanto maior o estímulo, maior o incremento necessário para notar uma variação do mesmo.

Magnitude da sensação

Os métodos psicofísicos também podem ser usados para responder à questão da magnitude da sensação produzida por um determinado estímulo, problema esse referido como escalonamento sensorial. A primeira tentativa de abordar o problema foi feita por Fechner, partindo da Lei de Weber para deduzir uma relação teórica entre estímulo e sensação. Fechner considerou que a diferença mínima perceptível poderia ser usada como escala para medir a sensação. Ao longo de todo o contínuo a diferença mínima perceptível tem valor limiar e, portanto, deve significar a mesma magnitude da sensação. Assim, à medida que aumentamos o estímulo ao longo do contínuo considerado (intensidade, tamanho, duração), a sensação aumenta em unidades de diferença mínima perceptível, originando uma função desacelerada. A Lei de Fechner usa uma função logarítmica para descrever essa relação entre magnitude

da sensação (S) e do estímulo (I), a qual pode ser obtida pela integração da Lei de Weber:

$$S = c \cdot \log(I)$$

A **constante de proporcionalidade**, c , é diretamente relacionada à Fração de Weber, k .

Outras funções não-lineares desaceleradas podem ser usadas para descrever essa relação, notadamente funções potência de expoente menor que um (n), introduzidas pelo físico belga Joseph-Antoine F. Plateau (1801-1883), a partir de experimentos de escalonamento visual:

$$S = k \cdot I^n$$

O psicólogo americano Stanley Smith Stevens (1906-1973) utilizou o método de escalonamento sensorial direto, no qual o sujeito declara a magnitude das sensações produzidas por uma série de estímulos, para mostrar que a relação encontrada por Plateau podia ser aplicada a um grande número de contínuos. Essa relação é conhecida modernamente como Lei de Stevens. Dependendo do contínuo, n pode assumir valores menores que um (gerando funções não-lineares desaceleradas, relacionando sensação e estímulo), iguais a um (funções lineares) ou maiores do que um (funções não-lineares aceleradas) (Tabela 11.3).

Tabela 11.3 Expoentes (*n*) para a Lei de Stevens, relacionando a magnitude da sensação (*S*) com a magnitude do estímulo (*I*), através da função $S = k \cdot I^n$

Contínuo Sensorial	Expoente Medido	Estímulo
Audibilidade	0,67	Pressão sonora, 3.000 Hz
Vibração	0,95	Amplitude, 60 Hz, no dedo
Vibração	0,6	Amplitude, 250 Hz, no dedo
Brilho	0,33	Alvo de 5° no escuro
Brilho	0,5	Fonte puntiforme
Brilho	5	Lampejo breve
Brilho	1	Lampejo de fonte puntiforme
Branqueza	1,2	Reflectância de papéis cinza
Comprimento visual	1	Linha projetada
Área visual	0,7	Quadrado projetado
Saturação	1,7	Mistura vermelho-cinza
Gosto	1,3	Sucrose
Gosto	1,4	Sal
Gosto	0,8	Sacarina
Odor	0,6	Heptano
Frio	1	Contato de metal no braço
Calor	1,6	Contato de metal no braço
Calor	1,3	Irradiação de uma área pequena da pele
Calor	0,7	Irradiação de uma área grande da pele
Desconforto, frio	1,7	Irradiação de todo o corpo
Desconforto, calor	0,7	Irradiação de todo o corpo
Dor térmica	1	Calor radiante sobre a pele
Aspereza tátil	1,5	Atritar tecido de esmeril
Resistência tátil	0,8	Apertar borracha
Abertura dos dedos	1,3	Espessura de blocos
Pressão palmar	1,1	Força estática na pele
Força muscular	1,7	Contração estática
Peso	1,45	Levantamento de peso
Viscosidade	0,42	Misturar silicone fluido
Choque elétrico	3,5	Corrente elétrica através dos dedos
Esforço vocal	1,1	Pressão sonora vocal
Aceleração angular	1,4	Rotação de 5 s
Duração	1,1	Ruído branco

Dependendo do contínuo, *n* pode assumir valores menores que um (gerando funções não-lineares desaceleradas), iguais a um (funções lineares) ou maiores do que um (funções não-lineares aceleradas).

Teoria de detecção de sinais

Mais modernamente, a psicofísica tem utilizado a teoria de detecção de sinais, um ramo da engenharia de comunicação, para dar outro tratamento à maneira como um sujeito determina se um estímulo está ou não presente. Os resultados dos experimentos de medida dos limiares sensoriais podem ser interpretados através da teoria de detecção de sinais (Figura 11.14). Quando não há sinal a ser detectado pelo sujeito, o sistema sensorial está exposto apenas a um certo nível de ruído, originado externa ou internamente. Quando o indivíduo é estimulado, esse sinal soma-se ao ruído presente no sistema sensorial que o irá detectar. A diferença entre as duas situações é dada pela detectabilidade (*d'*) ou quão bem o sujeito pode discriminar entre o sinal superposto ao ruído e o ruído sozinho. Conforme o critério de decisão adotado pelo sujeito, ocorre um certo número de respostas corretas, positivas falsas e negativas falsas, e o sujeito na verdade usa um critério ade-

quado à situação, influenciado pela presença ou não de recompensa, punição ou ambas para o seu desempenho. As características do desempenho do sujeito podem ser quantificadas para os diversos *d'* e critérios de decisão, levantando-se a função ROC para o sistema sensorial considerado (ROC, *receiver operating characteristic*, termo que vem da terminologia da teoria de detecção de sinais, originalmente desenvolvida para engenharia de comunicação). A ROC relaciona a probabilidade de acertos com a probabilidade de falsos positivos, as quais são obtidas integrando-se as funções que relacionam probabilidade de detecção com o nível de ativação do sistema sensorial a partir do critério de decisão. Quando a ROC coincide com a primeira diagonal, a situação é de não-detectabilidade, não há diferença entre a presença de sinal mais ruído ou ruído sozinho (*d'* = 0). Curvas ROC altas, atraídas para o extremo superior esquerdo do gráfico, são situações progressivamente mais próximas do ideal, de perfeita detec-

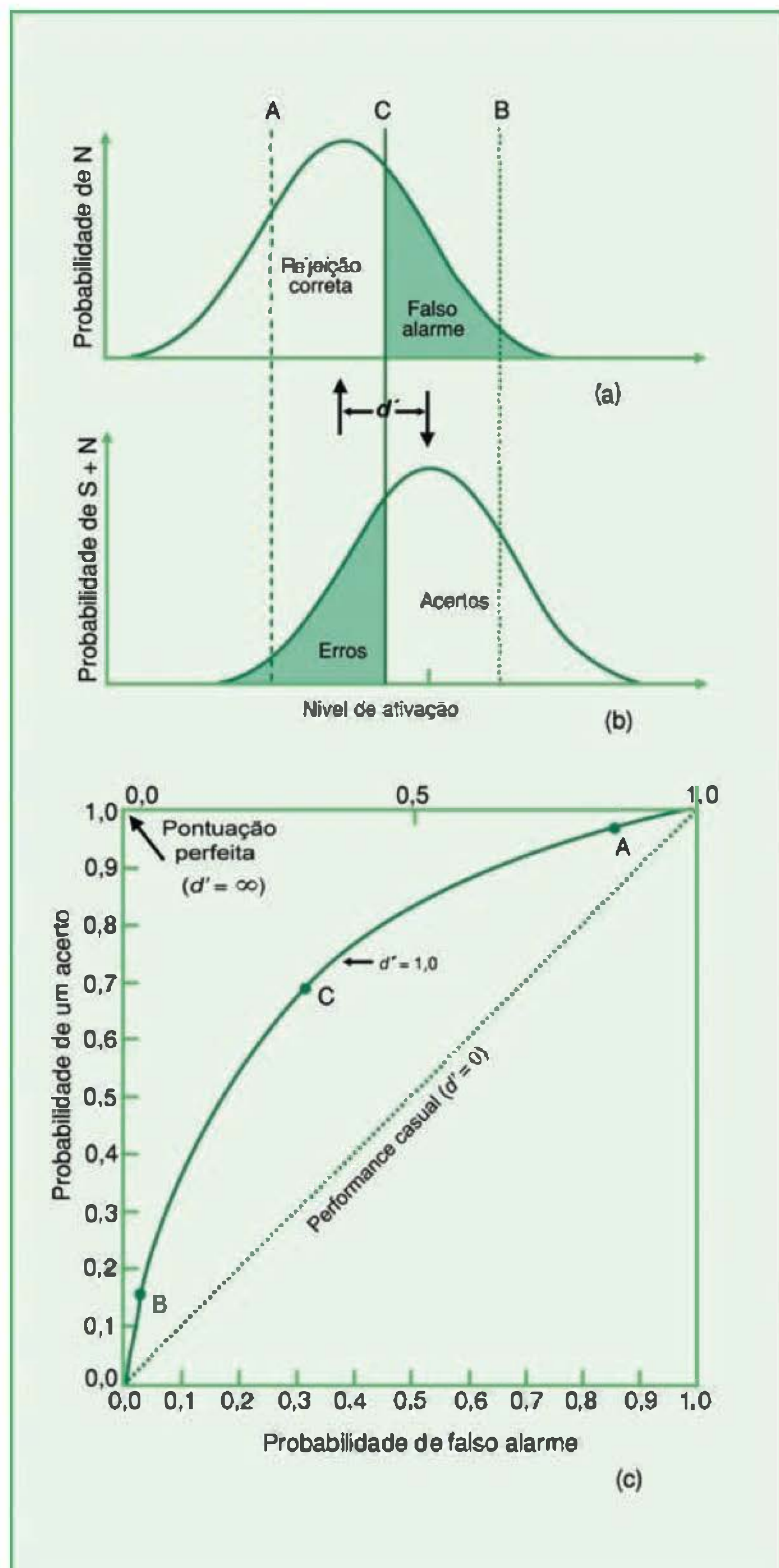


Fig. 11.14 Interpretação dos resultados dos experimentos de medida dos limiares sensoriais através da teoria de detecção de sinais. (A) Na ausência do sinal a ser detectado pelo sujeito, o sistema sensorial está exposto apenas a um certo nível de ruído (N). (B) Quando o sinal é apresentado ao sujeito, ele se soma ao ruído presente no sistema sensorial que o irá detectar (S + N). A diferença entre as duas situações é dada pela detectabilidade (d') ou quão bem o sujeito pode discriminar entre o sinal superposto ao ruído e o ruído sozinho. Conforme o critério de decisão adotado pelo sujeito – menos exigente (linha vertical A), mais exigente (B) e balanceado (C) – ocorre um certo número de respostas corretas, respostas positivas falsas e respostas negativas falsas. (C) As características do desempenho do sujeito podem ser quantificadas para os diversos d' e critérios de decisão, relacionando-se a probabilidade de acertos com a probabilidade de falsos positivos. Essas probabilidades são obtidas integrando-se as funções em (A) e (B) a partir do critério de decisão. A curva em (C) é chamada ROC (*receiver operating characteristic*, termo que vem da terminologia da teoria de detecção de sinais). (Modificado de Levine MW. *Levine & Shefner's Fundamental of Sensation and Perception*. Oxford: Oxford University Press, 2000.)

tabilidade ($d' \rightarrow \infty$). Valores intermediários de d' originam curvas ROC intermediárias, e o desempenho do indivíduo, de acordo com seu critério de decisão, corresponde a um ponto sobre a curva mais próximo da origem (critério pouco exigente) ou do extremo superior direito (critério muito exigente), ou ainda em regiões intermediárias da curva para critérios balanceados.

LEITURA ADICIONAL

- Hendry SH, Hsiao SS, Brown MC. Fundamentals of sensory systems. In: Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ, (eds.). *Fundamental Neuroscience*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2003. p. 577-589.
- Land MF, Nilsson DE. *Animal Eyes*. Oxford: Oxford University Press, 2002.
- Levine MW. *Levine & Shefner's Fundamental of Sensation and Perception*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- MacLeish PR, Shepherd GM, Kinnamon SC, Santos-Sacchi J. Sensory transduction. In: Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ (eds.). *Fundamental Neuroscience*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2003. p. 591-629.
- Rosen S, Howell P. *Signals and Systems for Speech and Hearing*. London: Academic Press, 1991.
- Sharpe LT, Stockman A, Jägle H, Nathans J. Opsin genes, cone photopigments, color vision, and color blindness. In: Gegenfurtner KR, Sharpe LT (eds.). *Color Vision – From Genes to Perception*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. p. 3-51.

SOMESTESIA E DOR

Odival Cezar Gasparotto

Caracterização anatômica e funcional da sensibilidade somestésica

Recepção e codificação das sensibilidades pressórica e tátil

Recepção e codificação da sensibilidade térmica

Recepção e codificação da sensibilidade dolorosa

Receptores do tipo A e dor aguda ou rápida

Receptores do tipo C e dor crônica ou lenta

Eventos que sucedem o dano tecidual.

Sensibilização dos nociceptores

Vias somestésicas ascendentes

Transmissão da sensibilidade mecanorreceptiva de baixo limiar: sistema da coluna posterior-lemnisco medial e via trigeminal

Transmissão da sensibilidade algésica, de temperatura e tato protopático: sistema ântero-lateral e via trigeminal

Transmissão da sensibilidade somática visceral

Dor referida

Hiperalgesia pela sensibilização no corno dorsal da medula espinal e dor do membro fantasma

Mecanismo de controle da dor pela teoria da comporta

Integração tálamo-cortical da sensibilidade somestésica

Controle eferente da somestesia e dor

ção da temperatura do meio ambiente. A sensibilidade **dolorosa** possibilita a detecção de estímulos intensos, que sinalizam a presença ou eminência de lesão tecidual. A sensibilidade **proprioceptiva**, por sua vez, possibilita a detecção da posição do corpo e de suas partes, quer seja estática ou dinamicamente. Essas submodalidades têm origem em receptores localizados na superfície corporal ou em estruturas mais internas. Assim, além da pele e mucosas, os receptores somáticos também são encontrados nos músculos, tendões, periosteos, cápsulas articulares e vísceras.

Os **receptores somáticos** podem ser sensíveis a estimulações mecânicas, térmicas ou por agentes químicos. Embora a sensibilidade de um determinado receptor somático seja alta para apenas um tipo de estimulação, especificamente no caso da dor, existem receptores que são considerados polimodais, visto que podem responder a estímulos de naturezas diferentes, como os estímulos mecânicos, químicos e térmicos. As diferenças constitucionais de membrana do neurônio e as estruturas acessórias que os envolvem (Figura 12.1) determinam as suas sensibilidades quanto à natureza e à intensidade dos estímulos que recebem. Assim, além das terminações nervosas livres na pele e nos folículos pilosos, existem terminações nervosas envolvidas por diferentes estruturas. No interior destas, os neurônios se ramificam ou enovelam, podendo ser diferenciados histologicamente uns dos outros. Porém, mesmo entre as terminações nervosas livres indiferenciadas morfológicamente existem diferenças funcionais.

O padrão de disparo dos potenciais de ação conduzidos em direção ao sistema nervoso central, ou atividade **aférente**, também depende da constituição dos receptores sensoriais. Embora não determinem a modalidade sensorial, o padrão e principalmente a frequência dos potenciais de ação aferentes contribuem decisivamente para as qualidades das sensações, com sinalização da intensidade e duração do estímulo e da adaptação do receptor ao mesmo.

Na medida em que as vias aferentes conduzem e retransmitem as informações para o sistema nervoso central, elas contribuem com respostas reflexas e aspectos da percep-

CARACTERIZAÇÃO ANATÔMICA E FUNCIONAL DA SENSIBILIDADE SOMESTÉSICA

A **somestesia** ou sensibilidade somática (do grego *soma*, corpo, e *aesthesia*, sensibilidade) é o termo designado ao conjunto das submodalidades pressórica/tátil, térmica, dolorosa e proprioceptiva. A sensibilidade **tátil** pode ser definida pela capacidade de detecção de deformações na superfície corporal, induzidas por objetos e superfícies que pressionam os tecidos cutâneo e subcutâneo. A sensibilidade **térmica** refere-se à capacidade de avalia-

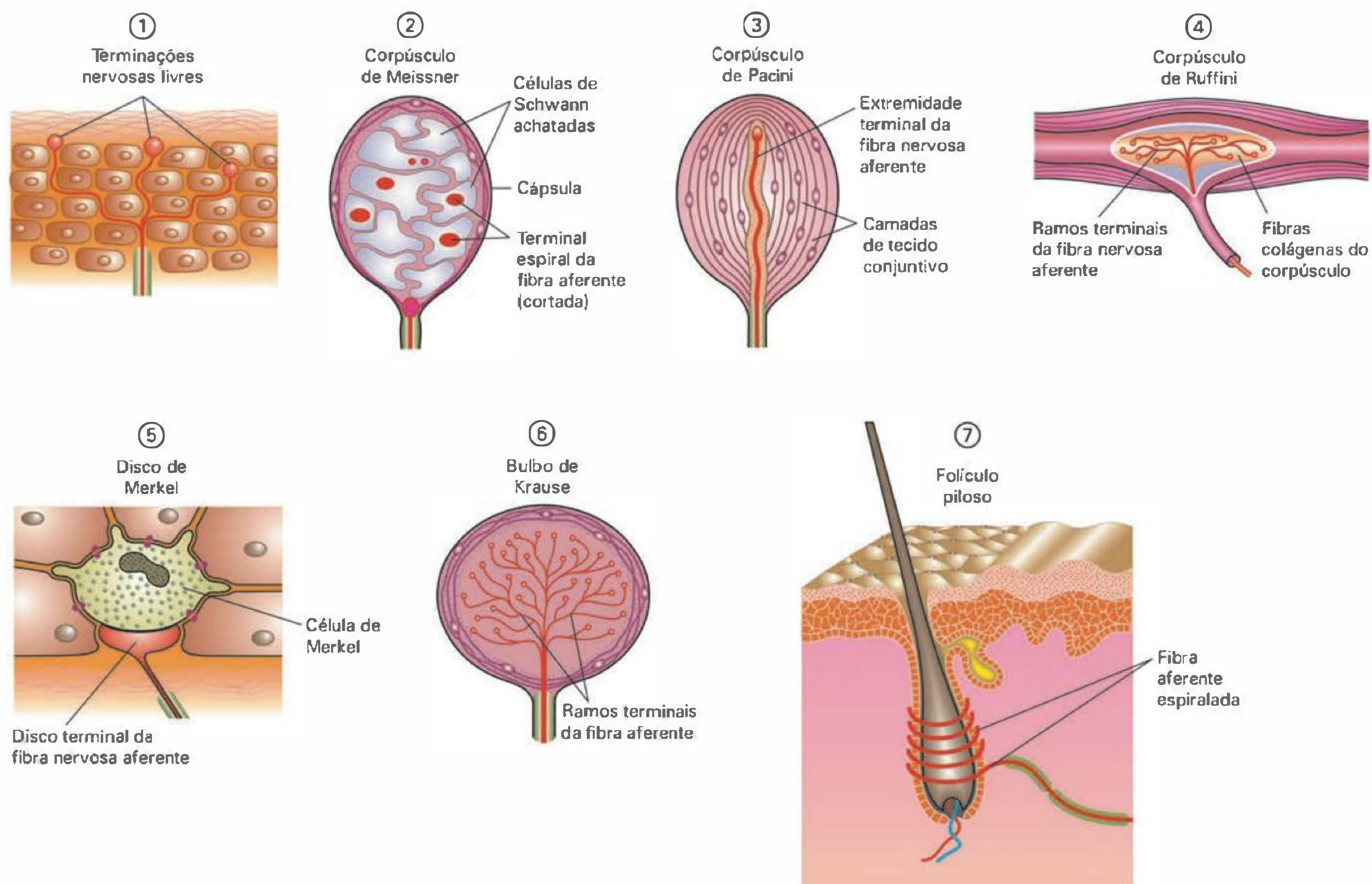


Fig. 12.1 Receptores somestésicos mecanorreceptivos, com exceção das terminações nervosas livres, que também podem sinalizar a temperatura e a dor provocada por compressão mecânica, por extremos de temperatura ou agentes químicos. (Modificado de Lent R. *Cem Milhões de Neurônios*. Atheneu, 2002, p. 189, fig. 6.10.)

ção consciente do estímulo recebido. As características dos receptores e das vias de condução e processamento até o córtex conferem rapidez e precisão na discriminação espacial ao tato fino e propriocepção consciente. Este sistema recebe a denominação de **epicrítico**. As sensibilidades térmica, dolorosa e de tato com baixo poder discriminativo são caracterizadas como sensibilidades mais grosseiras, lentas e com baixa localização espacial. Este sistema recebe a denominação de **protopático**.

As informações aferentes são conduzidas até o sistema nervoso central através das fibras periféricas primárias. Estas fibras são originadas de neurônios cujos corpos celulares formam gânglios próximos da raiz dorsal da medula espinal (Figura 12.2). O axônio pseudo-unipolar se divide em dois, com a terminação de um ramo formando os receptores, nos tecidos periféricos, e o outro ramo penetrando o sistema nervoso central. Como quase todos os receptores somáticos são de origem neural, a mesma célula que faz a transdução ou conversão do estímulo em um potencial receptor também faz a codificação e condução dos potenciais aferentes.

As informações somáticas da região posterior da cabeça, do pescoço e do restante do corpo são conduzidas para a medula espinal de uma forma bastante organizada. Esta organização torna possível identificar faixas da superfí-

cie corporal, denominadas **dermatômos** (Figura 12.3). As informações geradas nos receptores cutâneos nesta área ganham a medula espinal por meio de nervos periféricos que penetram a medula espinal em um determinado espaço intervertebral. A predominância e não exclusividade neste padrão de condução aferente da informação resulta em uma certa superposição na representação das bordas dos dermatômos adjacentes.

A inervação sensorial da face, porção superior da cabeça, parte da dura-máter e cavidade oral, incluindo os dois terços anteriores da língua, periodonto, polpa dentária e gengiva, é feita pelo **nervo trigêmeo** ou quinto (V) par craniano (Figura 12.4). A denominação trigêmeo é decorrente da projeção de três pares de nervos periféricos a partir do gânglio semilunar, de Gasser ou trigeminal, que conduz a maior parte das informações somáticas ao tronco cerebral. Um de seus ramos é denominado oftálmico e inerva as áreas superiores e frontais do nariz e a região superior da cabeça, passando pela fronte e olhos. Um segundo ramo é denominado maxilar e inerva a maxila e a porção lateral da face. O terceiro ramo é denominado ramo mandibular e inerva a mandíbula e as porções laterais da cabeça. Este último ramo, além das fibras sensoriais, também possui fibras motoras encarregadas de promover a mastigação.

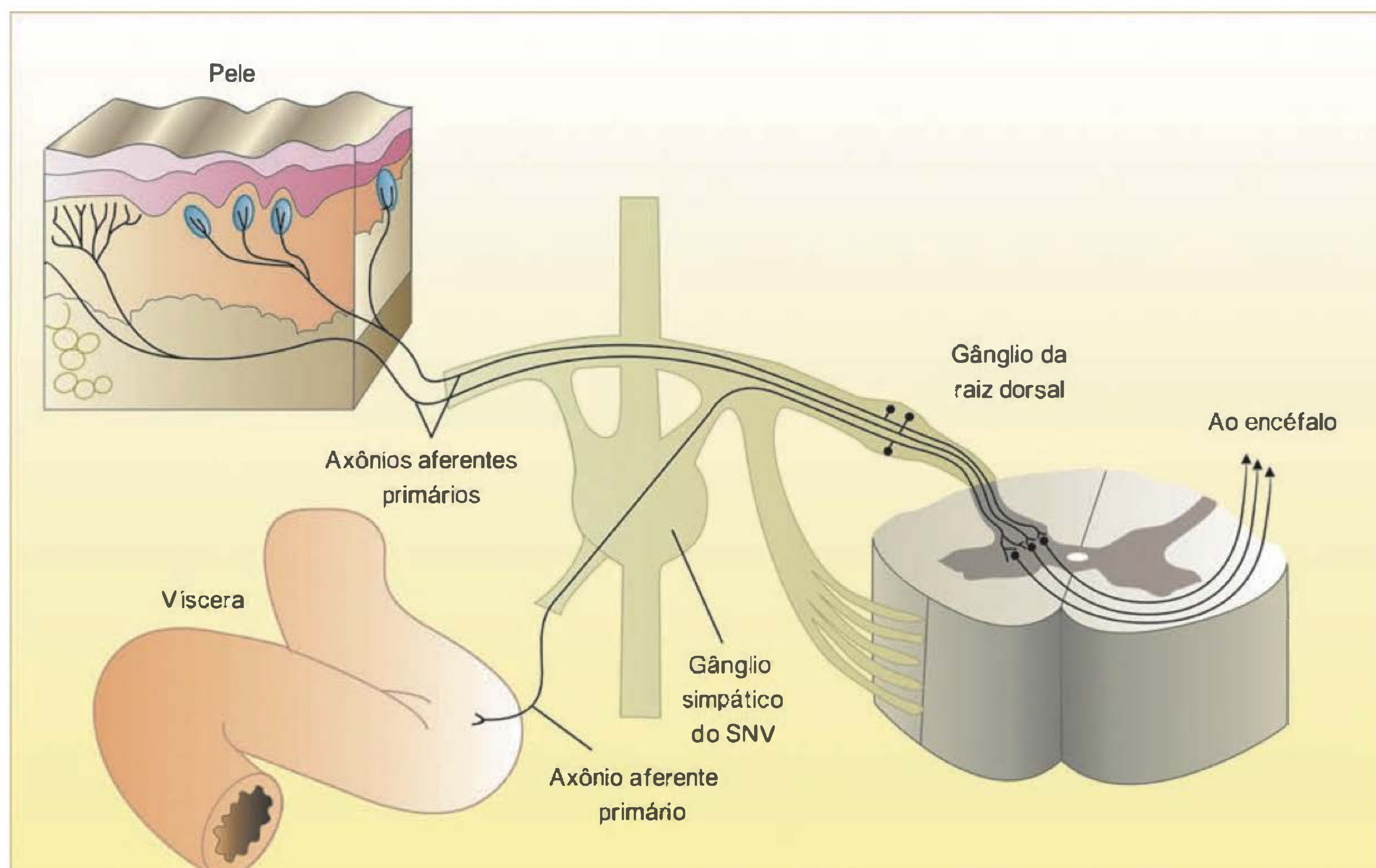


Fig. 12.2 Aferências cutânea e visceral para a medula espinal através da raiz dorsal. (Modificado de Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências. Desvendando o Sistema Nervoso*. 2ª edição, Artmed, 2002.)

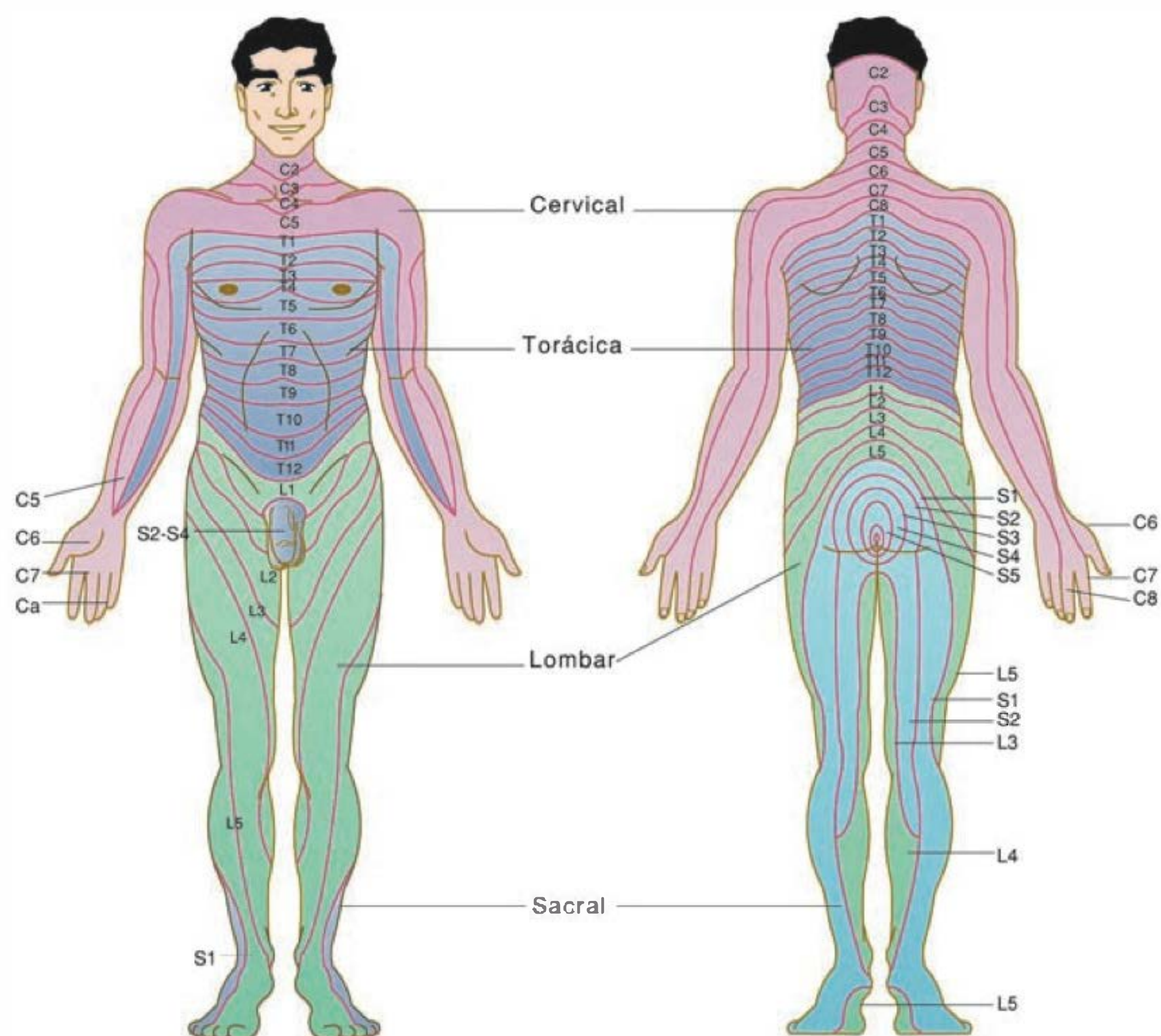


Fig. 12.3 Distribuição dos dermatomos na superfície corporal. Cada faixa é inervada por um nervo aferente que penetra a medula espinal predominantemente em um espaço intervertebral. (Modificado de Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências. Desvendando o Sistema Nervoso*. 2ª edição, Artmed, 2002.)

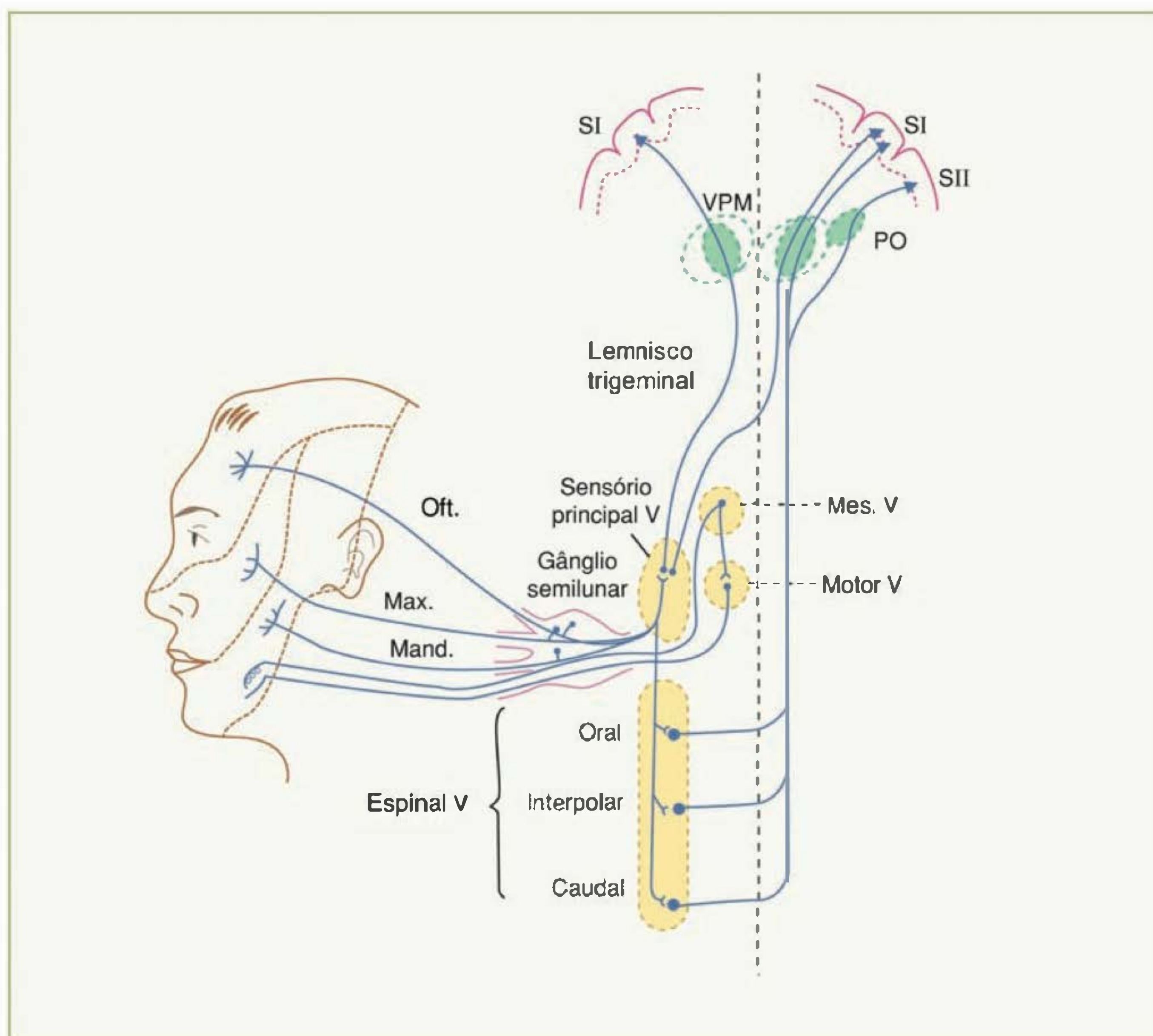


Fig. 12.4 Aferência sensorial do trigêmeo. Os ramos periféricos terminam em núcleos no tronco cerebral, que retransmitem as informações somestésicas para o tálamo, de onde são conduzidas ao córtex. (Modificado de Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R. *Textbook of Physiology. Excitable Cells and Neurophysiology*. 21st edition, W. B. Saunders Company, 1989.)

As fibras somatossensoriais aferentes possuem velocidades diferentes de condução dos potenciais de ação, em decorrência de seus diferentes calibres e mielinização. As fibras com maior velocidade de condução são aquelas mielinizadas e mais calibrosas, que caracteristicamente conduzem as informações de tato, pressão e propriocepção. As fibras menos calibrosas e desprovidas de mielina conduzem predominantemente as informações de temperatura e dor. Normalmente se atribui uma classificação numérica às fibras que inervam os músculos e outra alfabética, às fibras que inervam a pele (Figura 12.5).

Recepção e codificação das sensibilidades pressórica e tátil

Os receptores de pressão e tato têm em comum a sensibilidade às deformações mecânicas, e por isso são chamados de **mecanorreceptores**. As extremidades neurais receptoras, talvez com exceção dos discos de Merkel, aumentam a condutância da membrana neuronal aos cátions ao serem deformadas mecanicamente.

Os mecanorreceptores variam muito em suas conformações anatômicas, em adaptações morfológicas para facilitar a captação da grande diversidade de formas pelas

quais os estímulos mecânicos são apresentados ao organismo (Figura 12.1). Têm-se os seguintes receptores de tato e/ou pressão:

- 1 – **Terminações nervosas dos folículos pilosos:** são terminações de fibras sensoriais mielinizadas A β que se enrolam ao redor do folículo dos pêlos. A porção receptora perde a mielina e executa o trabalho de transdução ao deformar quando os pêlos são arqueados. A resposta desses receptores é tipicamente fásica, se prestando principalmente para a indicação do início e do término do toque no pêlo. Esta informação pode ser compreendida como a aproximação ou distanciamento de um objeto ao nosso corpo. Para alguns animais, a estimulação das vibrissas, os longos pêlos do focinho, é muito importante para uma percepção adequada do ambiente no escuro.
- 2 – **Terminações nervosas livres:** são terminações nervosas ramificadas, morfológicamente indiferenciadas daquelas sensíveis aos estímulos térmicos ou químicos e que geram as sensações de calor, frio ou dor. Estas estruturas podem ser encontradas na pele e em todos os tecidos do organismo. Estão

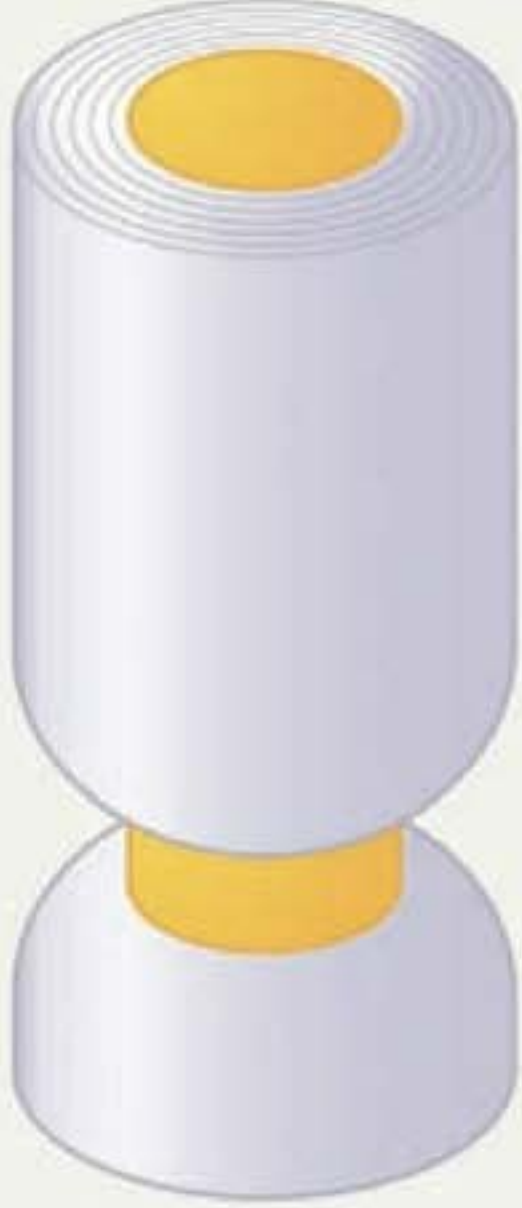



Axônios da pele	Aα	Aβ	Aδ	C
Axônios vindos dos músculos	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
				
Diâmetro (μm)	13-20	6-12	1-5	0,2-1,5
Velocidade (m/s)	80-120	35-75	5-30	0,5-2
Receptores sensoriais	Proprioceptores do músculo esquelético	Mecanorreceptores da pele	Dor, temperatura	Temperatura, dor, prurido (coceira)

Fig. 12.5 Classificação das fibras nervosas aferentes. (Modificado de Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências. Desvendando o Sistema Nervoso*. 2ª edição, Artmed, 2002.)

associadas a fibras de pequeno calibre, mielínicas ou amielínicas (Aδ, C), que conduzem os potenciais de ação a baixas velocidades. O potencial receptor, que se diferencia do potencial de ação por ter progressão mais lenta e amplitude variável com a intensidade do estímulo recebido, é gerado com a deformação mecânica dos tecidos e sofre um processo de adaptação lenta.

3 – **Corpúsculos de Pacini:** são terminações nervosas encapsuladas por um conjunto de lamelas conjuntivas (Figura 12.1) e podem ser encontrados na derme, periósteo, peritônio e diversas vísceras. São associados a fibras Aβ, com velocidade média de condução dos potenciais aferentes. São receptores do tipo fásico, sofrendo um processo de adaptação extremamente rápido, a ponto de sinalizar apenas a fase de compressão e de descompressão do tecido (Figura 12.6). A membrana neuronal no interior do receptor é parcialmente responsável pela adaptação. Todavia, a redistribuição da pressão ao redor da porção neuronal entre as lamelas conjuntivas cancela a deformação da membrana do neurônio, acelerando o processo de adaptação. Por este motivo, os corpúsculos de Pacini são estimulados eficientemente apenas por estímulos que variam muito no tempo, como estímulos vibratórios.

4 – **Corpúsculos de Meissner:** os corpúsculos de Meissner são mecanorreceptores de adaptação rápida, embora não tão rápida como a que é observada nos receptores de Pacini (Figura 12.6). As fibras do tipo Aβ acabam em terminações nervosas receptoras enoveladas no interior de um invólucro conjuntivo (Figura 12.1). Esses receptores são encontrados principalmente na transição da derme com a epiderme, da pele glabra ou desprovida de pêlos. Por responderem de forma fásica, acredita-se que juntamente com os corpúsculos de Pacini, os corpúsculos de Meissner colaborem com a detecção de rugosidade das superfícies. Isto porque, quanto mais áspera a superfície sobre a qual a mão se desloca, maior a alternância de compressões e descompressões sobre a pele, o que facilita as respostas fásicas dos receptores de Meissner.

5 – **Discos de Merkel:** são terminações nervosas de fibras mielínicas que formam discos que se associam a células de Merkel. As células de Merkel são células epiteliais que possuem vesículas secretoras em seu interior (Figura 12.1). Discute-se a possibilidade de a célula de Merkel ser a estrutura receptora, que por contato semelhante a uma sinapse, transfere a informação para a fibra aferente mielínica do tipo Aβ. Os discos de Merkel são encontrados tanto na epiderme da pele glabra como da pele hirsuta ou provida de

pêlos. Estas estruturas respondem de uma forma tônica à compressão da pele (Figura 12.6) e estão envolvidas com o processamento do tato e pressão contínuos. Essas informações são úteis na percepção da composição do meio ambiente e na investigação da forma dos objetos. Algumas células de Merkel não associadas a neurônios parecem exercer uma ação trófica parácrina durante o desenvolvimento e na manutenção da homeostasia, visto que alguns de seus neuropeptídeos são capazes de promover crescimento celular e diferenciação de várias células cutâneas. Entre os elementos secretados por estas células temos o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), a serotonina e a substância P.

- 6 – **Corpúsculos de Ruffini:** são compostos por arborizações terminais de fibras do tipo A β , inseridas em uma cápsula fibrosa rica em colágeno (Figura 12.1), situada profundamente na derme. A cápsula fibrosa se prende à derme por fibras colágenas, que mantêm a sua deformação, segundo o estiramento ou a retração da pele. A adaptação do receptor é lenta ou tônica (Figura 12.6), o que lhe permite informar não apenas a velocidade e o grau de deformação da pele, mas também o tempo em que ela fica deformada. Esse processamento é importante para a percepção da posição das partes do corpo entre si. Assim, juntamente com outros receptores, os corpúsculos de Ruffini colaboram com a percepção de que as nossas mãos estão abertas ou fechadas, mesmo sem olharmos para elas, pelo grau de distensão da pele. Mas esta função lhe é reconhecida apenas na pele das mãos, ao redor da boca e nos pés. Terminações nervosas semelhantes às dos receptores de Ruffini e receptores semelhantes aos de Pacini são encontrados nas cápsulas articulares. Estes parecem participar da prevenção de flexões e extensões extremas, não contribuindo para a percepção de posição, direção e velocidade de deslocamento das articulações (propriocepção ou cinestesia). Para tal, terminações nervosas livres que respondem às deformações das articulações em determinados sentidos parecem ser mais relevantes.

- 7 – **Bulbos de Krause:** aparecem em cadeia nas bordas da pele com as mucosas, como ao redor dos lábios e na genitália. São compostos por terminações encapsuladas de fibras A β , com função não definida (Figura 12.1).

A dimensão dos campos receptivos é importante para a qualidade da sensibilidade somática. Os receptores de Meissner e de Merkel possuem campos receptivos pequenos, o que lhes possibilita gerar uma discriminação espacial superior àquela gerada pelos receptores de Pacini, Ruffini (Figura 12.7) ou algumas terminações nervosas livres mecanorreceptivas. Adicionalmente, os campos receptivos dos mecanorreceptores nos dedos e nos lábios são menores do que aqueles encontrados em outras partes do corpo, como dorso e coxas (Figura 12.8).

Recepção e codificação da sensibilidade térmica

Os **termorreceptores** são responsáveis pela detecção da temperatura e de suas variações. São constituídos por terminações nervosas livres indiferenciadas histologicamente, mas que podem ser diferenciadas funcionalmente. Alguns termorreceptores possuem um limiar menor, ou seja, uma sensibilidade maior, por temperaturas estáveis próximas de 25°C (Figura 12.9). Esses receptores são especialmente sensíveis às perdas de temperatura e, assim, são chamados de receptores para o frio. Todavia, a temperaturas mais baixas do que 25°C a sua sensibilidade é gradativamente menor, cessando ao redor de 10°C, quando o resfriamento passa a ter ação anestésica. Os receptores de frio possuem campos receptivos pequenos e estão associados a fibras do tipo A δ . São distribuídos por toda a superfície corporal, com uma densidade maior na pele glabra das mãos e lábios, e baixa nas grandes áreas do tronco, nas cavidades nasal e oral. Outros termorreceptores são sensíveis às elevações de temperatura, com uma sensibilidade máxima por temperaturas estáveis entre 40°C e 45°C (Figura 12.9). São os chamados receptores de calor, distribuídos de forma semelhante aos receptores de frio e associados a fibras do tipo C. Outros receptores, sensíveis ao calor e ao frio, em vez de gerarem sensações conscientes de calor ou frio, geram sensações de dor. Esses

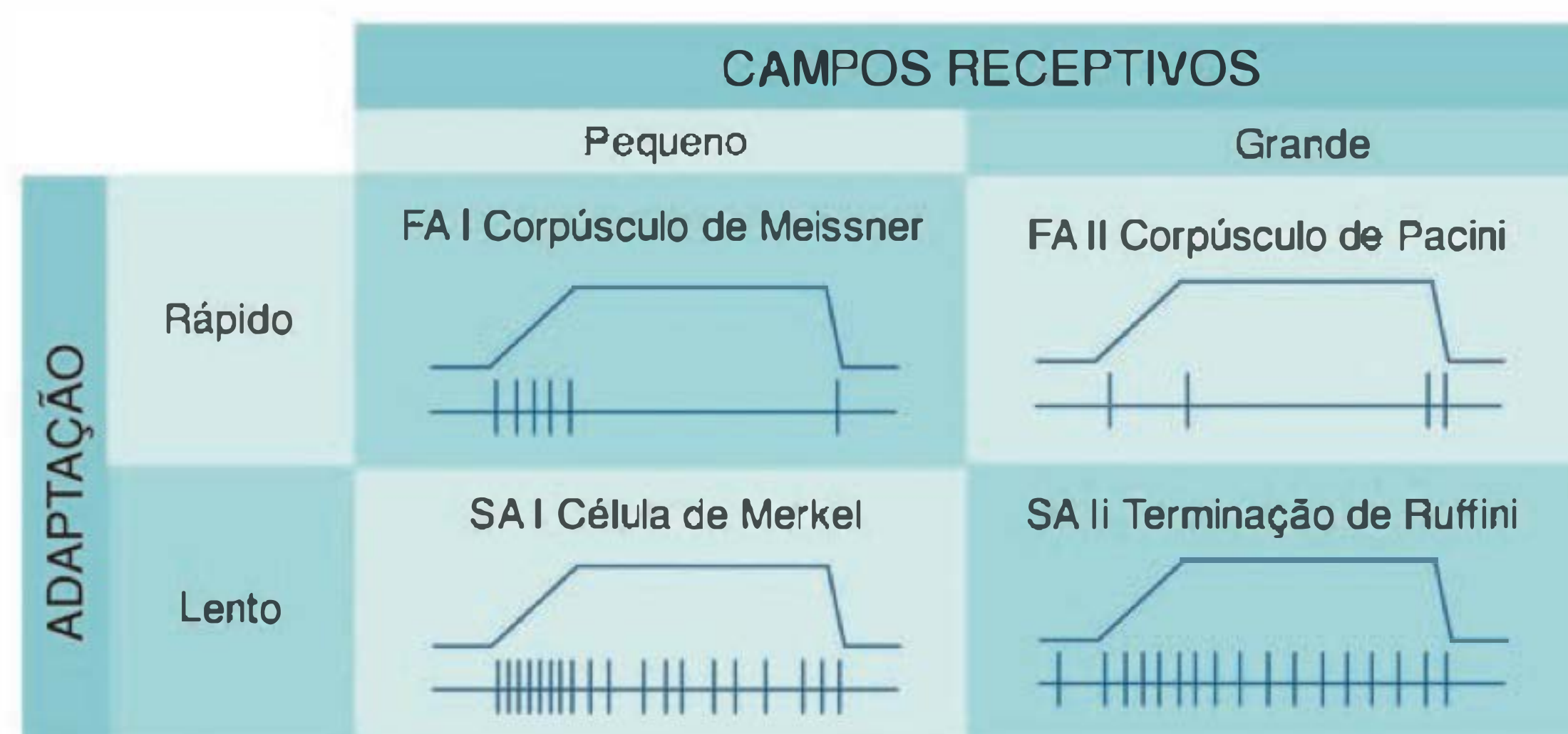


Fig. 12.6 Velocidade de adaptação nos receptores de Meissner, Pacini, Merkel e Ruffini. (Modificado de Shepherd GM. *Neurobiology*. 3rd edition, Oxford University Press, 1994.)

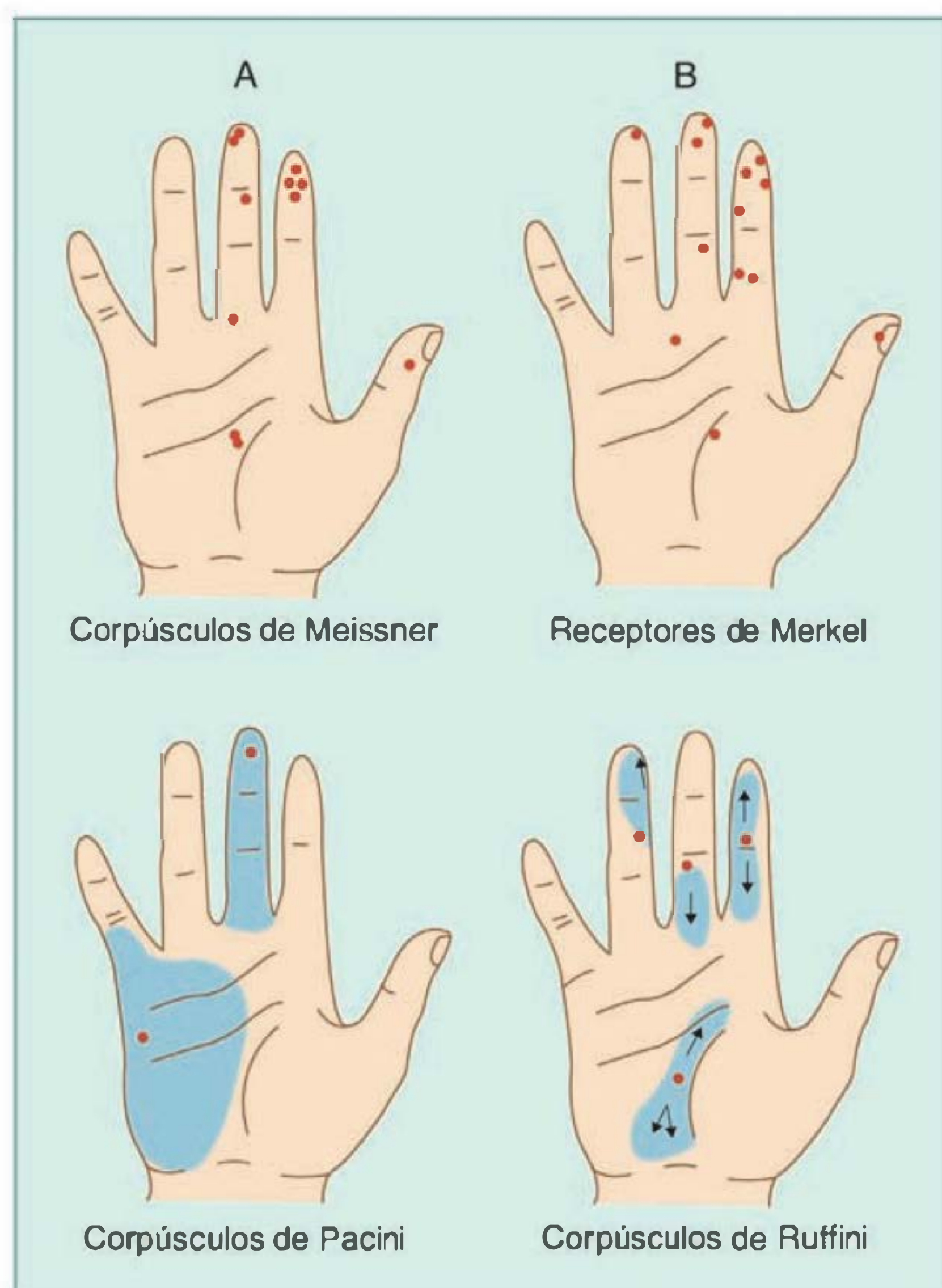


Fig. 12.7 Tamanho dos campos receptivos dos receptores cutâneos de Meissner, Merkel, Pacini e Ruffini na palma da mão. (Modificado de Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R. *Textbook of Physiology. Excitable Cells and Neurophysiology*. 21st edition, W. B. Saunders Company, 1989.)

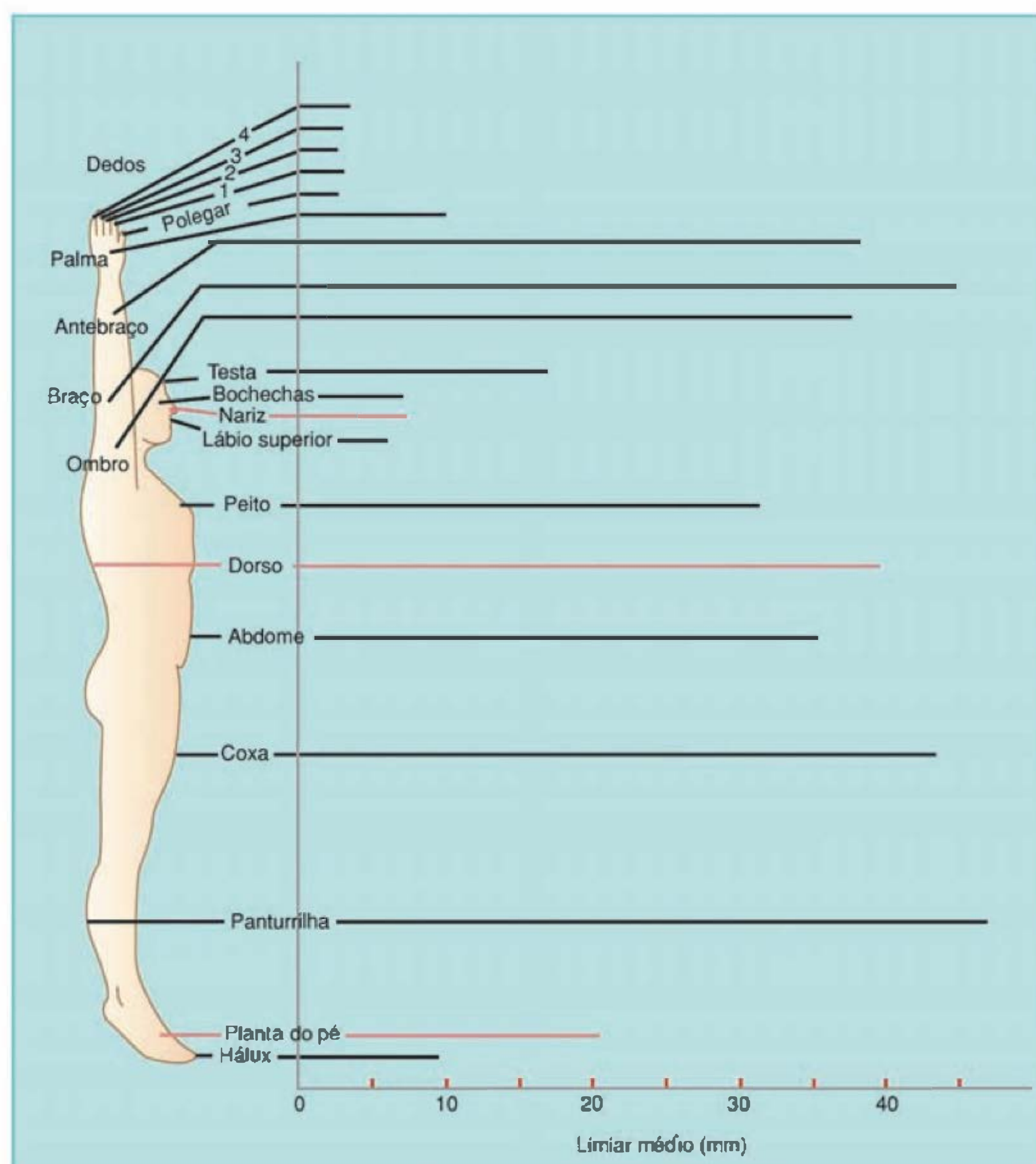


Fig. 12.8 Limiares de resolução espacial em diferentes locais do corpo humano. O limiar para a discriminação de dois pontos simultaneamente tocados varia de 1 ou 2 milímetros nas pontas dos dedos a 40 mm nos braços e pernas. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. 4th edition, McGraw-Hill, 2000, p. 136, fig. 22.5.)

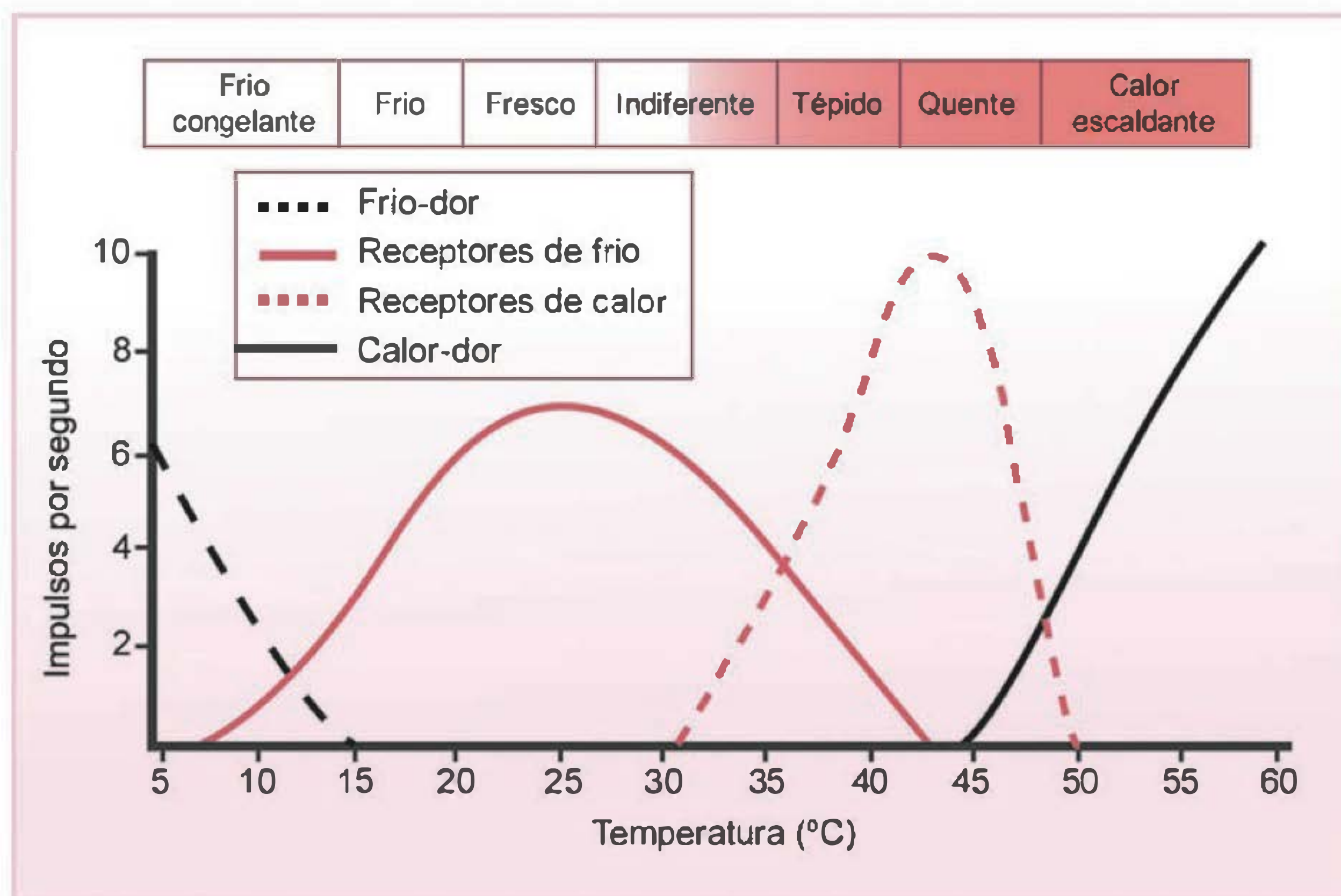


Fig. 12.9 Sensibilidade dos receptores para calor e frio, indicada pela frequência de atividade na fibra aferente. Nos extremos de temperatura, receptores sensíveis ao calor e ao frio geram a sensação de dor. (Modificado de Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R. *Textbook of Physiology. Excitable Cells and Neurophysiology*. 21st edition, W. B. Saunders Company, 1989.)

receptores são ativados nos extremos de temperatura, ao se ultrapassarem os 45°C ou em temperaturas abaixo dos 10°C. Ainda existem receptores para o frio, que ao serem submetidos a valores elevados de temperatura, acima de 45°C, geram a sensação de frio. A esta sensação dá-se o nome de **frio paradoxal**, ocorrendo apenas quando uma pequena área da superfície corporal é estimulada. Ao ativarmos uma extensão maior, a sensação passa a ser de dor, como anteriormente mencionado. É preciso ter em mente que os valores indicados referem-se a temperaturas dos tecidos, e não do meio ambiente.

Os receptores que se localizam na pele, mucosas e vísceras do aparelho digestório e respiratório parecem contribuir de forma expressiva para a percepção consciente da temperatura, modulando os comportamentos, e ao mesmo tempo alterando reflexamente diversas funções orgânicas. Os termorreceptores existentes na medula espinal, no hipotálamo e nos vasos sanguíneos não geram respostas que possam ser conscientemente percebidas, mas mesmo assim, promovem respostas comportamentais e vegetativas fundamentais para o controle da temperatura corporal.

O mecanismo de transdução dos termorreceptores parece estar vinculado a alterações de seu metabolismo, induzidas pelas mudanças de temperatura, e não por uma ação física direta da temperatura na condutância iônica através da membrana. Após a resposta inicial do receptor, ocorre uma adaptação acentuada apenas nos primeiros segundos, após o que a diminuição da sensibilidade é muito reduzida. Isto explica por que o conforto que sentimos ao recebermos uma brisa fresca em um dia quente logo diminui, mesmo com um resfriamento real de nossa pele.

A sensibilidade térmica depende da superfície estimulada. Assim, uma variação de 0,01°C pode ser percebida

quando toda a superfície corporal é estimulada, contudo, alterações de temperatura dezenas de vezes maiores se fazem necessárias quando uma pequena área é estimulada.

O sistema termorreceptor processa com dificuldade a localização dos estímulos, que geralmente necessita do auxílio da sensibilidade pressórica para uma boa avaliação. Da mesma forma, a avaliação térmica nos extremos de temperatura é mais difícil, embora permita a qualificação das sensações em frio congelante, frio, fresco, morno, quente e quente escaldante.

Recepção e codificação da sensibilidade dolorosa

Os receptores vinculados à sensibilidade dolorosa são terminações nervosas livres denominadas **nociceptores** ou receptores algésicos. Os nociceptores estão presentes em quase todos os tecidos de nosso organismo, como pele, vísceras, vasos sanguíneos, articulações, periósteo e polpa dentária. Uma exceção a essa grande disseminação é o sistema nervoso central, que não possui receptores para a dor em seu parênquima, embora nociceptores estejam presentes nas meninges e nos vasos sanguíneos que irrigam o tecido nervoso. Na boca, o centro da mucosa das bochechas, a parte posterior da língua e a metade inferior da úvula são insensíveis a estímulos dolorosos. Outra exceção é o fígado, cujo parênquima é insensível, embora a sua cápsula seja ricamente inervada, sendo estimulada quando o órgão é agredido mecanicamente ou lesado em processos patológicos. Os boxeadores conhecem bem esta dor, e por isto miram o fígado de seus adversários durante uma luta.

A densidade de receptores algésicos não é alta na maior parte dos tecidos, mas quando o estímulo doloroso é aplicado sobre uma superfície ampla, as respostas podem ser

somadas, causando dores intensas. Este processo é bastante evidente nas vísceras, onde perfurações e cortes geralmente não geram dor, mas distensões de áreas amplas geram dores intensas.

O mecanismo envolvido no processo de transdução nos receptores algésicos não é conhecido, embora se saiba que alguns deles respondem preferencialmente a estímulos mecânicos ou térmicos, enquanto outros são considerados polimodais por responderem tanto a estímulos mecânicos como térmicos ou químicos. Todavia, todos possuem um limiar alto, despolarizando apenas a estímulos intensos, que promovem ou podem vir a promover lesão tecidual.

Um fato geral importante em relação aos receptores da dor é que nem toda estimulação dolorosa resulta em uma sensação consciente de dor. Os estímulos aferentes podem promover alterações reflexas, principalmente viscerais, sem atingir o limiar do indivíduo para a percepção consciente da dor. A dor nem sempre tem uma origem na ativação dos receptores periféricos. Ela pode ser gerada por injúria na sua via de condução, nos nervos periféricos ou no sistema nervoso central, sendo denominada **dor neuropática**.

A dor é uma abstração da mente humana, uma percepção relatada pela experiência não apenas sensorial, mas também emocional, e é descrita pela sua intensidade e pela agressão ou danos sofridos no tecido onde ela é gerada. Por esse motivo, ao abordarmos essa modalidade sensorial em seres não-humanos, que a demonstram indiretamente, através de comportamentos que presumimos serem decorrentes da sensibilidade dolorosa, dizemos que estamos abordando a nocicepção.

RECEPTORES DO TIPO A E DOR AGUDA OU RÁPIDA

Os nociceptores sensíveis aos estímulos mecânicos e térmicos são tidos classicamente como terminações de fibras A δ , mielinizadas e de baixo calibre, conduzindo a velocidades de até 30 m/s. Todavia, um número razoável de fibras A β , mais calibrosas e mielinizadas do que as fibras A δ , que conduzem a informação aferente a velocidades de até 70 m/s, pode também conduzir a sensibilidade nociceptiva. O reconhecimento da sensibilidade nociceptiva dessas fibras, tidas como condutoras da sensibilidade mecânica de baixo limiar, pode ser importante para a compreensão de anormalidades na sensibilidade dolorosa.

Os nociceptores das terminações A β e A δ são receptores responsáveis pela geração da chamada **dor aguda**, rápida ou primária. É a dor que aparece em primeira instância, pela ação direta do estímulo sobre o receptor, quando o tecido é cortado, golpeado, excessivamente resfriado ou aquecido. Os receptores do tipo A geram dor primária que pode ser sentida 0,1 segundo após a apresentação do estímulo, e cessa apenas com a sua interrupção, já que a adaptação é ausente ou muito discreta nesse tipo de receptor. A dor aguda não é gerada na maior parte dos tecidos profundos do corpo.

Os receptores das terminações das fibras do tipo A parecem contribuir com a discriminação da qualidade da dor, visto que a gradação da intensidade do estímulo é boa. As fibras primárias nociceptivas do tipo A também geram potenciais pós-sinápticos rápidos nos neurônios secundários, situados no corno posterior da medula espinal. O

circuito neuronal no sistema nervoso central ao qual estes receptores estão vinculados possibilita respostas reflexas rápidas e uma boa localização dos estímulos nocivos.

RECEPTORES DO TIPO C E DOR CRÔNICA OU LENTA

A **dor lenta** ou crônica, gerada pela estimulação das fibras do tipo C, também recebe outras denominações como dor pulsante (ou latejante), em queimação ou nauseante. A sua origem é mais complexa, resultante da ação de elementos químicos liberados pelo tecido lesado ou por agentes pró-inflamatórios nas terminações receptoras. Esta característica torna a dor lenta mais persistente, podendo ser a razão de sofrimento intenso e prolongado. Ao contrário da dor rápida, a dor lenta não é precisamente localizada.

Os nociceptores nas terminações das fibras do tipo C representam a maioria dos aferentes cutâneos e quase todas as fibras aferentes das vísceras, podendo ser gerada, portanto, na superfície corporal e nos tecidos profundos. Os aferentes cutâneos entram na medula espinal através de neurônios dos gânglios das raízes espinais posteriores ou através dos nervos periféricos do trigêmeo que se projetam para o tronco cerebral. Os aferentes viscerais trafegam com os neurônios do sistema simpático e parassimpático até a medula espinal ou tronco cerebral.

Os nociceptores das fibras C polimodais geram uma dor que pode iniciar com uma latência de 1 segundo ou mais após a aplicação do estímulo e, ao invés de sofrer adaptação, tende a aumentar com a permanência do estímulo, em um processo que denominamos hiperalgesia. Existem fibras C que dão origem a receptores chamados silenciosos. Estes nociceptores estão presentes nas vísceras e não são ativados diretamente pela maioria dos estímulos nocivos, mas se mostram muito sensíveis a elementos químicos e substâncias pró-inflamatórias que surgem nos tecidos lesados. Embora os receptores polimodais promovam dor inflamatória, os receptores silenciosos parecem ser mais importantes para este tipo de dor, induzindo em algumas circunstâncias dor persistente, após a finalização do processo inflamatório no tecido.

EVENTOS QUE SUCEDEM O DANO TECIDUAL.

SENSIBILIZAÇÃO DOS NOCICEPTORES

O estímulo nociceptivo produz, em primeira instância, a despolarização dos nociceptores. Esta despolarização ativa a fibra aferente de modo a transmitir para a medula espinal o código neural que representa a ação físico-química do estímulo no receptor. O potencial de ação aferente se propaga para as outras ramificações da fibra ativada (Figura 12.10), induzindo a liberação de peptídeos como a **substância P (SP)** e o **peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)**. Estas substâncias produzem vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular, induzindo um processo inflamatório e edema local. A SP, entre outros efeitos, estimula os mastócitos a liberarem histamina e serotonina, diminuindo o limiar das membranas dos nociceptores ao ser redor. Por esse motivo, esta ação é denominada **reação inflamatória neurogênica**, e acompanha a reação inflamatória primária decorrente da destruição tecidual.

Quando células locais são lesadas, elementos liberados do compartimento intracelular, assim como do epitélio endotelial vascular, contribuem para a despolarização das membranas dos nociceptores. Os sinalizadores locais

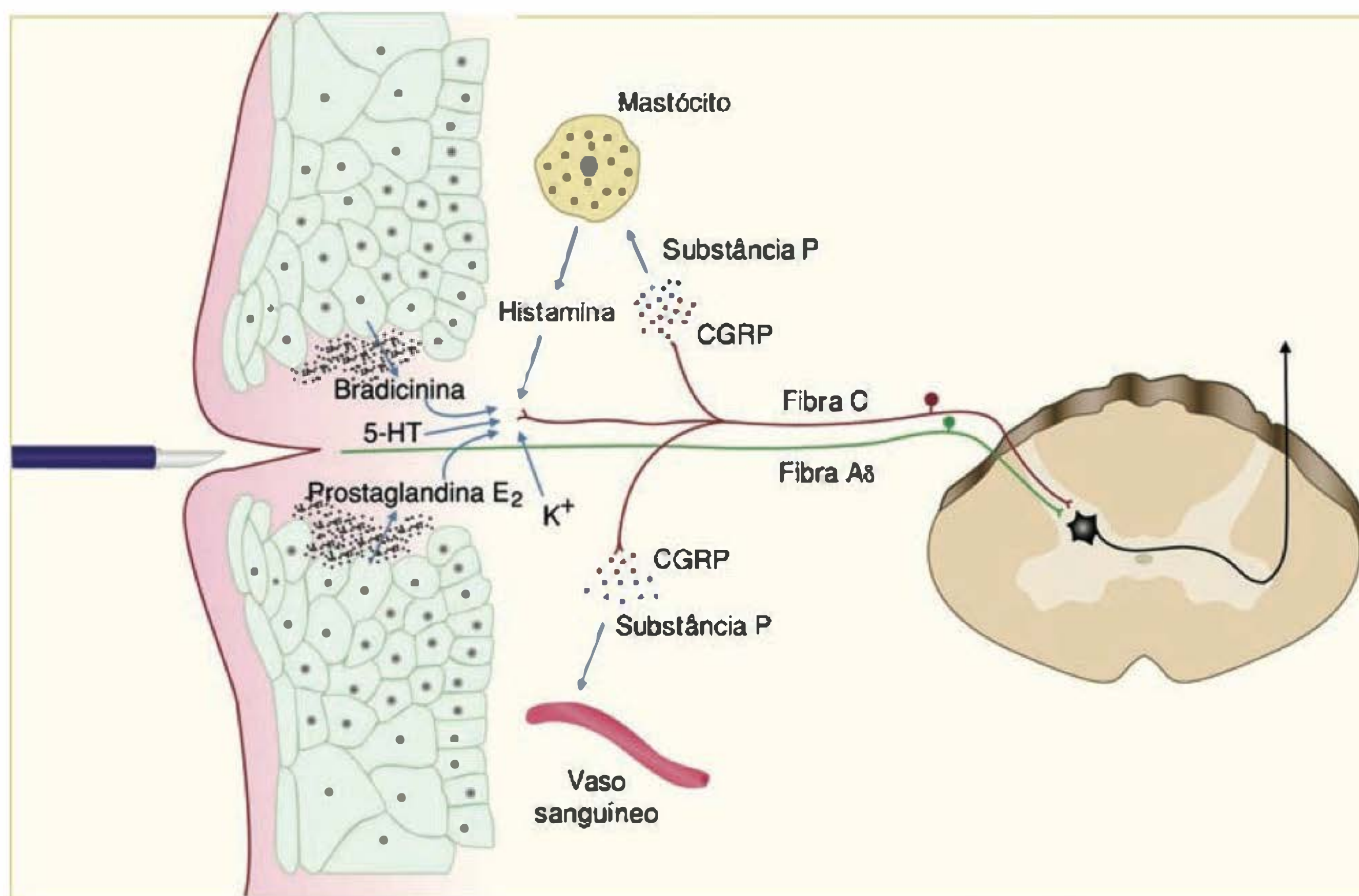


Fig. 12.10 Fatores químicos que sensibilizam os receptores de dor. Alguns são derivados da lesão celular, outros do processo inflamatório que se instala, sob influência de neuropeptídeos liberados pelas terminações nervosas, como a substância P e o peptídeo relacionado ao do gene da calcitonina (CGRP) (5-HT = serotonina). (Modificado de Lent R. *Cem Milhões de Neurônios*. Atheneu, 2002, p. 231, fig. 7.14.)

atraem células imunologicamente competentes, que intensificam o processo inflamatório. Assim, além do potássio, das aminas biogênicas e da serotonina, as endotelinas, a histamina e as citocinas acentuam ainda mais a despolarização dos nociceptores. As prostaglandinas, prostaciclina e leucotrienos, substâncias produzidas a partir do ácido araquidônico liberado dos fosfolípidos das membranas das células do tecido lesado, também diminuem o limiar dos nociceptores. Suas ações, entretanto, são indiretas, potencializando a ação de outros elementos, em especial da bradicinina, considerada um dos mais poderosos agentes algogênicos (produtores de dor).

A aproximação do potencial de membrana ao limiar favorece a ativação das fibras aferentes, em especial as fibras do tipo C, em um processo que denominamos hiper-

sensibilidade à dor ou **hiperalgesia**. Quando esta hipersensibilidade ocorre nas terminações das fibras periféricas aferentes, a hiperalgesia é denominada primária e pode intensificar a dor ocasionada pelos estímulos nocivos, ou estímulos inócuos, gerando alodínia, ou ainda, dor espontânea. Definimos **alodínia tátil** a resposta dolorosa ao toque pelas roupas ou por objetos do meio ambiente e **alodínia térmica** a resposta dolorosa ao frio ou ao calor moderado. Esses tipos de alodínia podem ocorrer após a exposição prolongada ao sol, ou nos tecidos edemaciados, quando o toque ou mudanças de temperatura geram dor. Em algumas situações a hipersensibilidade pronunciada pode promover uma atividade tônica nas fibras nociceptivas aferentes, que passam a promover dor espontânea, que pode ser persistente e de difícil tratamento.

Quadro 12.1 Dor visceral e dor parietal

As vísceras são inervadas principalmente por receptores de dor, possuindo baixa sensibilidade mecânica e térmica. A estimulação dolorosa nas vísceras é transmitida, em parte, pela via visceral verdadeira, composta pelos nervos autonômicos simpáticos e parassimpáticos. A ativação desta via gera sensações que são referidas em áreas superficiais do corpo. Todavia, o peritônio parietal, a pleura e o pericárdio são supridos com muitos receptores para a dor, que enviam seus sinais ao sistema nervoso central por nervos espinais e geram dor aguda. Esta dor é percebida no local em que é realmente produzida. Assim, o comprometimento de uma víscera pode gerar, além da dor referida na superfície corporal, uma segunda dor, localizada na área estimulada.

VIAS SOMESTÉSICAS ASCENDENTES

As vias que conduzem as informações somáticas mecânicas de baixo limiar, de temperatura e de dor para o sistema nervoso central compõem dois sistemas ascendentes principais que serão descritos a seguir, embora outros sistemas participem desta tarefa.

Transmissão da sensibilidade mecanorreceptiva de baixo limiar: sistema da coluna posterior-lemnisco medial e via trigeminal

As fibras mecanorreceptivas de baixo limiar, que conduzem as sensações proprioceptivas, de tato e pressão epicríticas da maior parte de nosso corpo, entram na medula espinal pelas raízes posteriores (Figura 12.11). As fibras primárias se dividem, lançando ramos que penetram as lâminas de Rexed no corno posterior, mediando reflexos

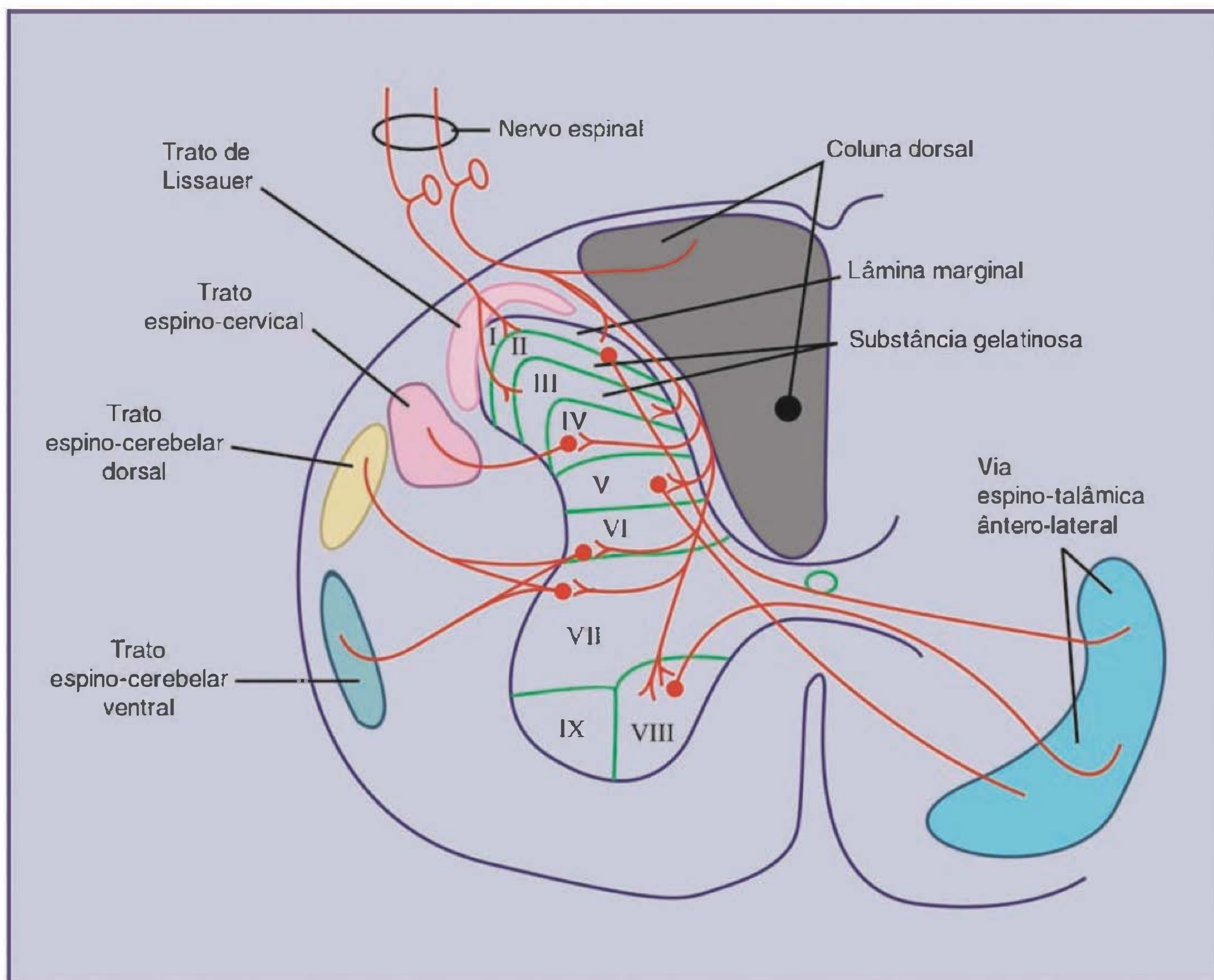


Fig. 12.11 Corte transversal da medula espinal, com as vias ascendentes somáticas. As fibras periféricas direta ou indiretamente formam o trato da coluna dorsal e os neurônios secundários cruzam a linha média para formar a via espino-talâmica ântero-lateral. (Modificado de Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia Médica*. 10ª edição, Guanabara Koogan, 2002.)

espinais. Alguns colaterais penetram a substância cinzenta em outros níveis da medula espinal. Outros formam fibras secundárias que compõem a coluna dorsal ou originam feixes de fibras que se projetam para o cerebelo, os feixes espino-cerebelares. Todavia, a maior parte dos colaterais das fibras primárias ascende a medula espinal na coluna dorsal, situada entre os cornos posteriores. Essas fibras se projetam para os núcleos grácil e cuneiforme, localizados na transição entre a medula espinal e o tronco cerebral, em fascículos que recebem nomes correspondentes aos núcleos para os quais se projetam (Figura 12.12). A extensão percorrida por algumas destas células pode ser de mais de um metro e meio, se considerarmos as terminações periféricas que inervam o pé e os seus ramos centrais, que terminam na transição entre o tronco cerebral e a medula espinal.

As fibras da coluna posterior, também denominada **funículo posterior**, são topograficamente organizadas. A sua porção medial contém axônios que conduzem informações sensoriais das regiões mais inferiores do corpo, como pernas, abdome e porções inferiores do tronco. As fibras mais laterais da coluna posterior conduzem informações geradas nas regiões superiores do tronco, braços e pescoço. Por ser composto de muitas fibras primárias do tipo A, que podem ser de calibres diferentes, as informações proprioceptivas, táteis e de pressão trafegam em diferentes velocidades no cordão posterior. Os núcleos grá-

cil e cuneiforme originam as fibras de projeção secundárias, que cruzam a linha média, formando o trato arqueado interno, e ascendem pelo tronco cerebral contralateral. Essas fibras se dispõem em forma de fita em uma posição medial no tronco cerebral, recebendo por isso a denominação de **lemnisco medial**. No diencéfalo, o lemnisco medial termina no tálamo somatossensorial ou complexo nuclear ventro-pósterio-lateral do tálamo (VPL), composto pelos núcleos ventrais posteriores e pelo complexo posterior (Figura 12.13).

Em primatas e em seres humanos, lesões na coluna dorsal produzem déficits sutis na avaliação tátil, provavelmente porque outras vias também suprem uma parte da aferência mecanorreceptiva de baixo limiar. As perdas mais significantes ocorrem na propriocepção e nas habilidades de detectar a direção e a velocidade dos estímulos táteis.

Na face e porção superior da cabeça as informações mecanorreceptivas de baixo limiar são conduzidas pelas raízes do trigêmeo, penetrando no tronco cerebral no nível da ponte. As fibras A β contatam os neurônios de segunda ordem no núcleo principal do trigêmeo (Figura 12.4), que se juntam às fibras do lemnisco medial, a partir de onde a mecanorrecepção epicrítica dos dois sistemas é conduzida ao tálamo somatossensorial. Enquanto as fibras do lemnisco medial terminam de forma mais expressiva no

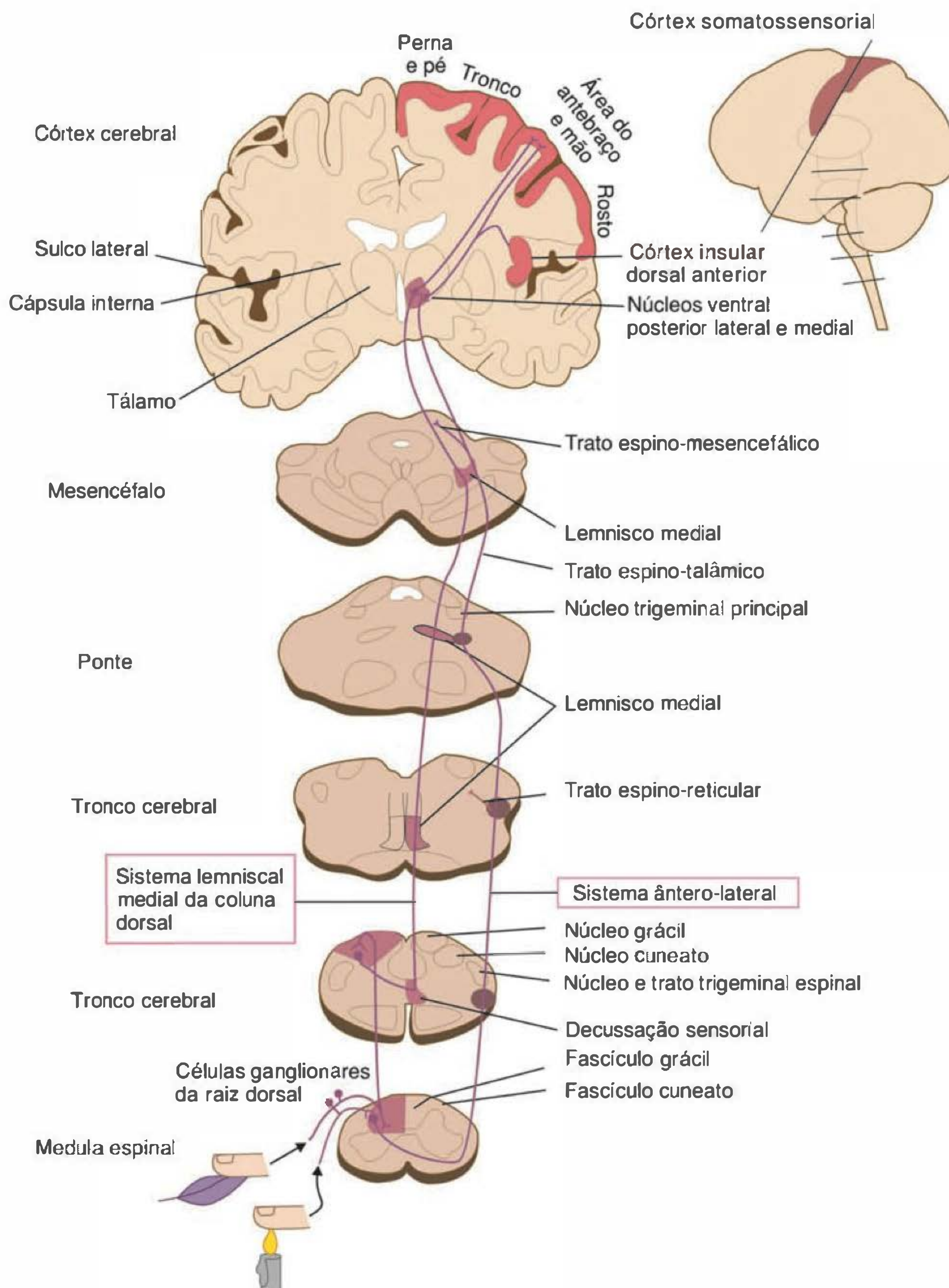


Fig. 12.12 Condução das sensibilidades somáticas, protopáticas e epicríticas pelos tratos da coluna dorsal-lemnisco medial e da via espino-talâmica ântero-lateral. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of Neural Science*. 4th edition, McGraw-Hill, 2000, p. 447, fig. 22.14.)

VPL do tálamo, as fibras do trigêmeo se projetam predominantemente para a região ventro-pósterio-medial do tálamo (VPM).

As informações proprioceptivas da gengiva e da musculatura mastigatória são conduzidas até o núcleo mesencefálico do trigêmeo (Figura 12.4), que pela sua conexão com o núcleo motor do trigêmeo, pode desencadear reflexos mandibulares com o fechamento ou abertura da boca.

Transmissão da sensibilidade algésica, de temperatura e tato protopático: sistema ântero-lateral e via trigeminal

As informações protopáticas de tato e pressão, de dor, de cócegas, de prurido, de temperatura e sensações sexuais são conduzidas na medula espinal por vias ascendentes mais complexas, denominadas, no conjunto, **sistema ântero-lateral**. Entre os componentes do sistema ântero-lateral merecem destaque o **trato espino-talâmico** (Figura 12.12), o **trato espino-reticular** e o **trato espino-mesencefálico**. Suas projeções são mais difusas do que o sistema do cordão posterior-lemnisco medial, influenciando não apenas a atividade talâmica, mas também o tronco cerebral e o cérebro, o que lhes possibilita uma interferência pronunciada sobre as atividades autonômicas, as emoções e os comportamentos.

As fibras primárias que conduzem as informações térmicas e de dor para a medula espinal se dividem em colaterais que sobem ou descem alguns segmentos na medula espinal, formando o **trato de Lissauer**, e só então ganham as lâminas I, II e III de Rexed no corno posterior. Neurônios de projeção de segunda ordem da lâmina I podem cruzar a linha média pela comissura anterior da medula espinal, ascendendo pelo seu quadrante ântero-lateral diretamente até o tálamo. Os aferentes que chegam até as lâminas II e III ativam interneurônios que se projetam para as lâminas IV, V e VI. Destas lâminas partem neurônios de projeção que se juntam aos que partiram da lâmina I em direção ao tálamo. Os neurônios secundários das lâminas IV, V e VI também recebem aferências diretas das fibras periféricas primárias.

A **via espino-talâmica ântero-lateral** é composta por fibras do trato espino-talâmico ântero-lateral e do trato espino-talâmico anterior. A temperatura e o tato grosseiro ascendem por esses tratos até o complexo ventro-basal do tálamo. A aferência nociceptiva, por outro lado, é conduzida de forma mais proeminente para os núcleos intralaminares do tálamo, intermediados pelos núcleos reticulares do tronco cerebral.

Na medula espinal as fibras C parecem liberar glutamato e SP como neurotransmissores. Esta pode ser a razão da sensação dupla de dor rápida e lenta, que seria produzida inicialmente pelo glutamato e logo depois pela SP. Esses neurotransmissores ativam neurônios das lâminas IV a VI, conduzindo os sinais da dor lenta até a formação reticular do tronco cerebral, área tectal mesencefálica e substância cinzenta periaquedutal ao redor do aqueduto de Sylvius.

As vias que conduzem as informações nociceptivas para o tronco cerebral, que as retransmitem para as regiões filogeneticamente mais antigas do tálamo, recebem a denominação de **via paleoespino-talâmica**. As projeções difusas que

partem dessas áreas talâmicas para o córtex são responsáveis pela modulação dos níveis de alerta do indivíduo.

Os neurônios da lâmina I, que recebem aferência de fibras Aδ, conduzem os sinais nociceptivos da dor rápida por uma via denominada **neo-espino-talâmica**. Esta via se projeta preferencialmente para o complexo ventro-basal e núcleos posteriores do tálamo, permitindo uma localização um pouco melhor da dor do que a via paleoespino-talâmica. Todavia, uma boa localização da dor só é possível com a estimulação simultânea de receptores táteis.

As aferências nociceptiva e de temperatura provenientes do nervo trigêmeo são conduzidas até o núcleo espinal do trigêmeo por fibras que compõem o trato espinal do trigêmeo. O núcleo espinal do trigêmeo possui três divisões: oral, interpolar e caudal. As informações nociceptivas são conduzidas até as suas divisões caudal e interpolar, de onde partem fibras que cruzam a linha média, formando o lemnisco trigeminal ou trato trigemino-talâmico, terminando no VPM do tálamo.

Transmissão da sensibilidade somática visceral

A sensibilidade somática visceral chega na medula espinal por aferentes periféricos pertencentes às divisões parasimpática e simpática do sistema neurovegetativo e pelo trato da coluna dorsal-lemnisco medial. Na divisão parasimpática, as informações são obtidas por 4 pares de nervos cranianos: o trigêmeo, o facial, o glossofaríngeo e o vago. As vísceras pélvicas são inervadas pelos nervos do segundo ao quarto segmentos sacrais. Os aferentes craniais convergem as informações viscerais para o núcleo do trato solitário (NTS) e núcleos parabraquiais, no tronco cerebral. Os núcleos parabraquiais se projetam para extensas áreas no tronco cerebral, hipotálamo, tálamo e córtex. A sua projeção para o córtex insular parece contribuir para a percepção consciente da aferência visceral. A sensação gerada parece isenta de componentes emocionais, pelo que se considera que a ínsula não participe da integração dos sinais somáticos com outras áreas centrais, como por exemplo, o lobo temporal. As projeções desses aferentes são bem organizadas somatotopicamente, em especial no NTS e núcleos parabraquiais.

As aferências sensoriais somáticas pelos nervos simpáticos são complexas e menos conhecidas do que as parasimpáticas, mas são tidas como convergentes sobre as vias ascendentes espino-talâmicas e espino-reticulares, com um pequeno contingente de fibras ascendendo pela coluna dorsal. Esta última parece também participar da percepção consciente e discriminação das sensações viscerais, e principalmente da dor.

DOR REFERIDA

Durante o desenvolvimento embrionário, estruturas mesodérmicas pares dispostas ao longo do eixo corporal, chamadas **segmentos dermatoméricos**, diferenciam-se em tecidos que se distribuem abaixo do epitélio ou entre as vísceras. Apesar desse distanciamento físico, elas preservam no sistema nervoso central os seus pontos de inervação. Essa convergência possibilita que a aferência nociceptiva de uma víscera facilite a condução da sensibilidade nociceptiva de uma área da superfície corporal (Figuras 12.2 e 12.14). Por este motivo, a dor gerada pela isquemia do miocárdio é refe-

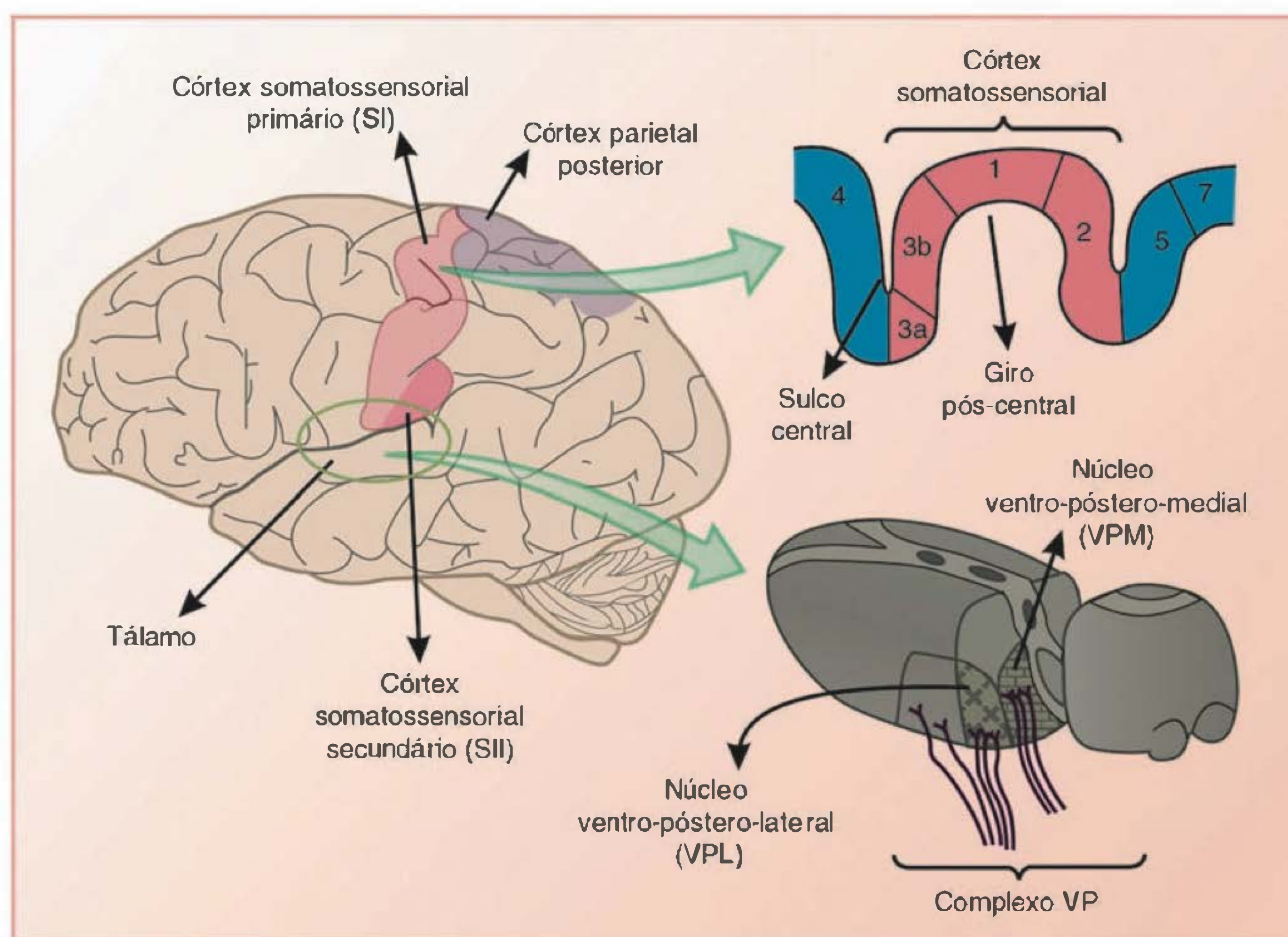


Fig. 12.13 Localização das áreas corticais somatossensoriais primária (SI) e secundária (SII). Divisão do giro pós-central em área 3a, 3b, 1 e 2. Área corticais relacionadas com a sensibilidade somestésica. (Modificado de Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, MacNamara JO, Williams SM. *Neuroscience*. 3rd edition, Sinauer Associates, Inc., Publishers, 2004.)

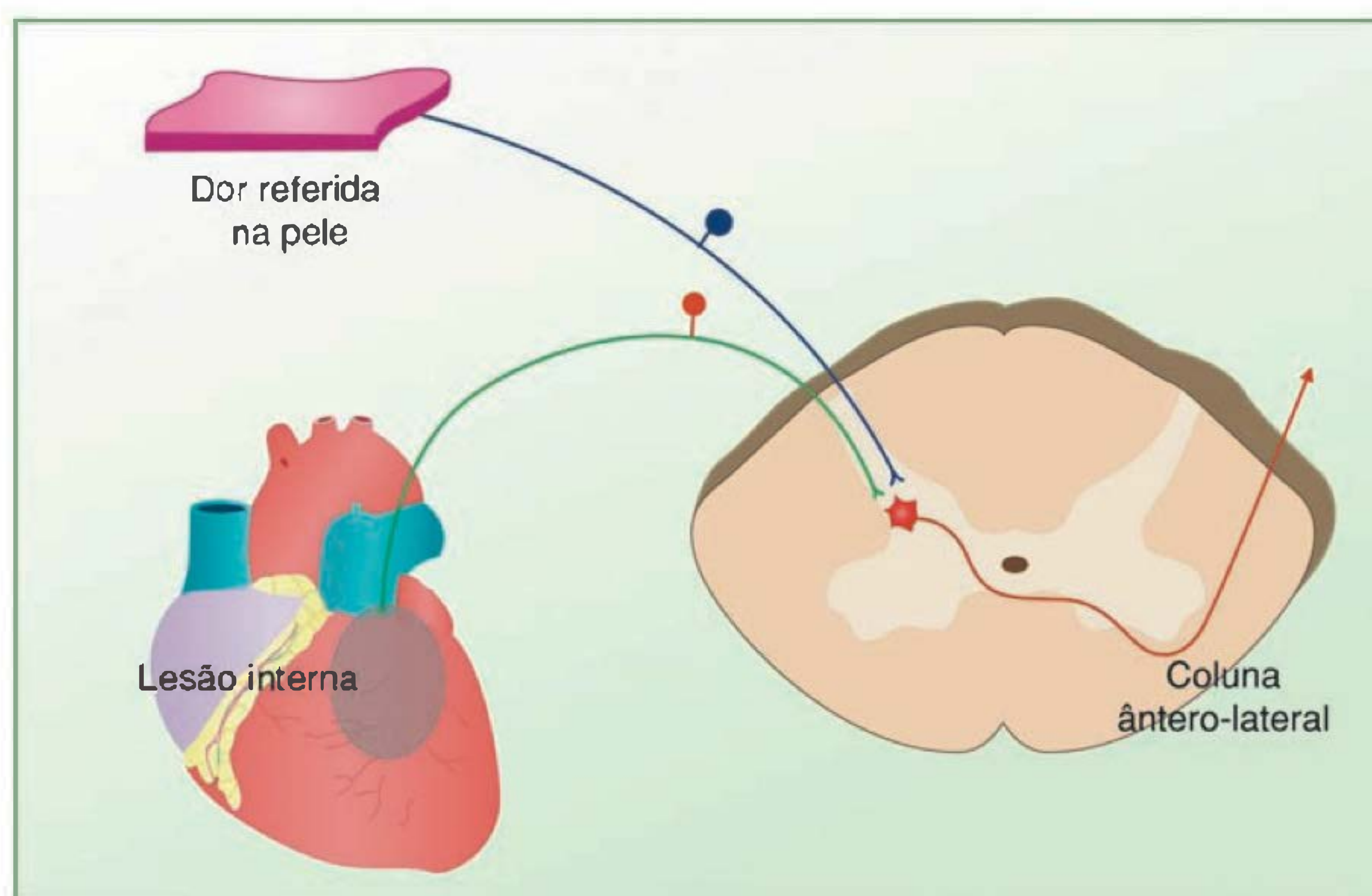


Fig. 12.14 Convergência de aferentes somáticos viscerais e cutâneos, possibilitando que a dor gerada em uma víscera possa ser referida como presente na superfície do corpo. (Modificado de Lent R. *Cem Milhões de Neurônios*. Atheneu, 2002, p. 235, fig. 7.16.)

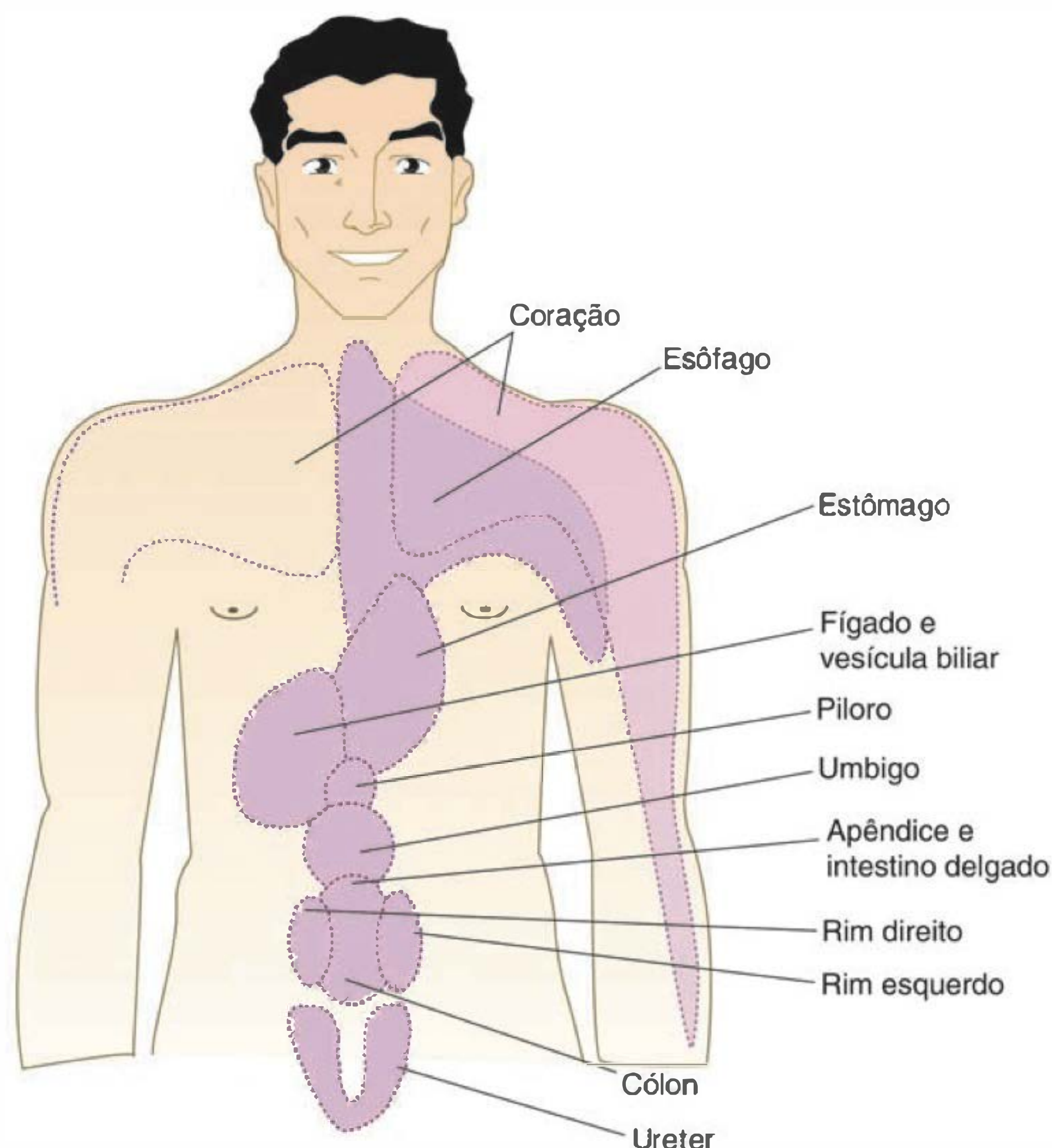


Fig. 12.15 Localização da dor referida em áreas cutâneas, geradas pelo comprometimento visceral. (Modificado de Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia Médica*. 10ª edição, Guanabara Koogan, 2002.)

rida como uma dor presente na porção superior do tórax, ombro e porção lateral do pescoço, que se irradia para o braço, principalmente na porção esquerda do indivíduo (Figura 12.15).

Em muitas situações, o comprometimento de uma víscera sensibiliza, por liberação de elementos pró-inflamatórios, as membranas próximas ou que as revestem, como o peritônio parietal, a pleura e o pericárdio. A dor é conduzida pelos nervos espinais, gerando uma sensação que é localizada na região estimulada. Dessa forma, um apêndice inflamado gera uma dor dupla, referida como contínua e em cólica na região ao redor do umbigo, por meio de sua aferência visceral simpática, e uma dor aguda no quadrante inferior direito do abdome, por sua aferência espinal, a partir do peritônio.

HIPERALGESIA PELA SENSIBILIZAÇÃO NO CORNO DORSAL DA MEDULA ESPINAL E DOR DO MEMBRO FANTASMA

As agressões duradouras ou recorrentes nos tecidos podem provocar uma hipersensibilidade no corno posterior da medula espinal, com diminuição do limiar de excitabilidade para alguns estímulos nocivos. A transmissão da informação pelas fibras periféricas nociceptivas ocorre, em parte, com a liberação de glutamato. Este neurotransmissor ativa receptores do tipo NMDA, que têm a capacidade de aumentar a excitabilidade das células pós-sinápticas. Isto ocorre porque são estimuladas

tanto a produção de neurotransmissores como a produção de receptores nas membranas dos neurônios. Esse mecanismo explica parte do processo que ocasiona o aparecimento da dor do membro fantasma, em que o paciente se queixa de dor em um segmento do corpo amputado. Nos casos de amputação cirúrgica, o recurso utilizado para evitar esta seqüela é a anestesia local da área a ser amputada, mesmo que a cirurgia esteja sendo feita sob anestesia geral.

A hiperalgesia do corno dorsal não é a única causa da dor do membro fantasma. A ocupação de áreas corticais que antes da amputação processavam a dor do membro retirado podem ser ocupadas por prolongamentos de neurônios que representam outras áreas. Quando estas são ativadas, acabam por estimular uma área que deveria estar inativa, gerando a sensação em um segmento que já não existe. Outras sensibilidades podem ser afetadas e, além da dor, o indivíduo pode relatar a sensação de toque, frio, ou prazer.

MECANISMO DE CONTROLE DA DOR PELA TEORIA DA COMPORTA

As influências sobre os neurônios do corno posterior podem ser provenientes de vias descendentes do tronco cerebral ou do prosencéfalo, mas também o são de neurônios aferentes de outras modalidades somáticas. Na medula espinal os neurônios retransmissores da dor possuem campos receptivos com um centro pontual excitatório e uma periferia difusa inibitória. Em algumas situações, a

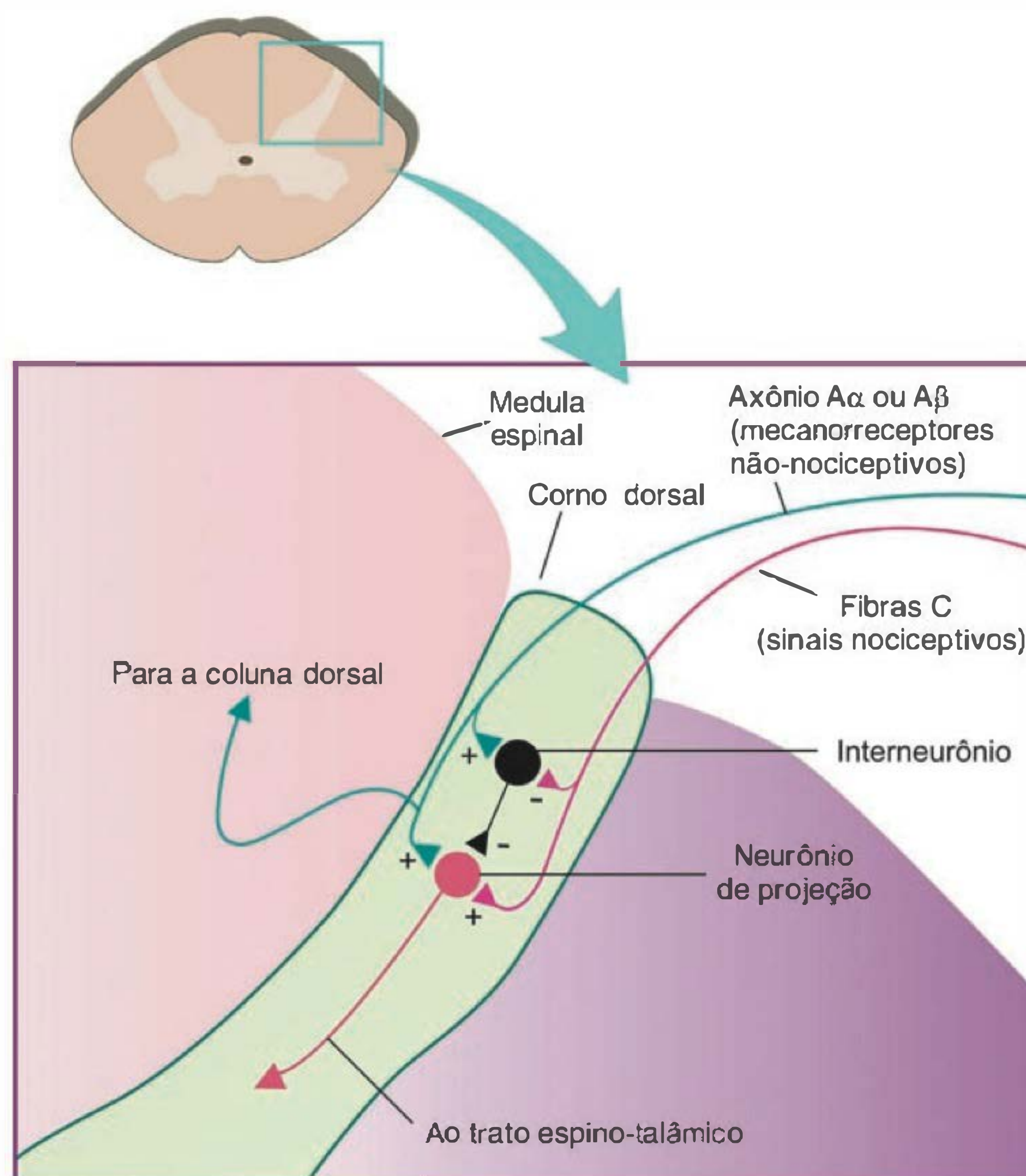


Fig. 12.16 Convergência dos aferentes nociceptivos e mecanorreceptivos de baixo limiar no corno posterior da medula espinal. A ação dos mecanorreceptores sobre interneurônios inibitórios sobre a aferência nociceptiva dá suporte à Teoria da Comporta de inibição da dor. (Modificado de Lent R. *Cem Milhões de Neurônios*. Atheneu, 2002, p. 236, fig. 7.17.)

atividade inibitória periférica é suficientemente intensa para determinar o bloqueio da condução da dor logo ao ser retransmitida na medula espinal. É postulado pela chamada **Teoria da Comporta** que as fibras de grosso calibre, como as responsáveis pela mecanorrecepção de baixo limiar, estimulam interneurônios inibitórios na medula espinal que bloqueiam o repasse dos sinais da dor (Figura 12.16). Por este motivo, ao sermos picados por um inseto, ou cutucados por um alfinete ou espinho, massageamos a região, aliviando a dor. O prurido, gerado em receptores do tipo C, pode ser bloqueado tanto pelo tato como pela dor. O mesmo mecanismo parece envolvido com a analgesia induzida pela estimulação elétrica transcutânea do nervo ou TENS (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*). Todavia, o efeito prolongado da aplicação desta técnica sugere não apenas um efeito espinal, mas também supra-espinal.

INTEGRAÇÃO TÁLAMO-CORTICAL DA SENSIBILIDADE SOMESTÉSICA

O tálamo recebe as informações somáticas e as retransmite para áreas corticais. Todavia, sua função não se resume a isto. Na sensibilidade à dor o tálamo desempenha um papel atribuído ao córtex para a sensibilidade tátil, colaborando para a sua percepção consciente. Na verdade a

destruição das áreas corticais somáticas leva a um prejuízo pouco pronunciado da sensibilidade dolorosa, impedindo basicamente a sua localização, enquanto a destruição de áreas talâmicas a prejudica de forma pronunciada. Apenas 3% das áreas corticais somáticas geram dor moderada quando estimuladas. As informações algésicas provenientes da formação reticular, por outro lado, são encaminhadas principalmente para os **núcleos centro-laterais e intralaminares do tálamo**, que as distribuem difusamente pelo córtex. Essa ativação ascendente participa da modulação dos níveis de alerta do indivíduo, concomitante com modificações da atividade neurovegetativa. Se a sensação dolorosa é percebida principalmente pelo processamento em estruturas subcorticais, é no processamento neocortical que a sensibilidade tátil e proprioceptiva adquire a sua excelência. Além da **ínsula**, que processa as informações viscerais, três regiões corticais merecem destaque: a **área somática primária** ou SI, a **área somática secundária** ou SII, e a **área associativa posterior** do córtex parietal, ou áreas 5 e 7 de Brodmann (Figura 12.13).

O **giro pós-central**, localizado na porção anterior do córtex parietal no seu limite com o córtex frontal, é a área que recebe as informações ascendentes e as distribui para outras áreas corticais, para que possam ser integradas a outras modalidades sensoriais, enviadas para o hemisfério contralateral, ou ainda para estruturas subcorticais.

Com base na sua citoarquitetura, o giro pós-central foi dividido em quatro áreas distintas, dispostas no sentido ântero-posterior, denominadas áreas 3a, 3b, 1 e 2. As projeções talâmicas terminam principalmente nas áreas 3a e 3b, que se projetam para as áreas 1 e 2. Por este motivo, a rigor, apenas as áreas 3a e 3b deveriam ser consideradas no conjunto a área primária ou SI, mas é comum encontrar todo o giro pós-central sendo denominado área somática primária. Sabe-se que há, em cada uma dessas regiões, uma representação somatotópica do corpo humano, denominada **homúnculo**. Cada um desses homúnculos está posicionado no giro pós-central de modo que a orofaringe e a cabeça estão representadas na sua parte mais lateral e as porções mais inferiores do corpo estão representadas superior e medialmente (Figura 12.17). Em cada homúnculo, a área de representação de cada parte do corpo é proporcional à densidade de receptores periféricos ou ao grau de processamento necessário para modalidade sen-

sorial em questão. Assim, nos seres humanos, a representação da mão ou da boca no córtex ocupa uma área desproporcional e maior do que o restante do corpo. Em ratos ou coelhos, a região do focinho é que ocupa uma área proporcionalmente maior. Isto porque as vibrissas, estruturas importantes de exploração mecanorreceptiva do ambiente e ricamente innervadas, estão inseridas no focinho desses animais.

Quando consideramos a segregação das modalidades no giro pós-central, verificamos que a área 3a processa principalmente a propriocepção. As áreas 3b e 1 processam a sensibilidade cutânea, embora a estimulação de cada dedo possa ser identificada na área 3b, enquanto a área 1 necessita da estimulação simultânea de vários dedos para responder. A área 2 responde ao tato e pressão profundos quando o estímulo é aplicado em áreas amplas. A detecção de movimentos e a percepção da forma tridimensional dos objetos ou estereognosia são possíveis apenas nas áreas 1

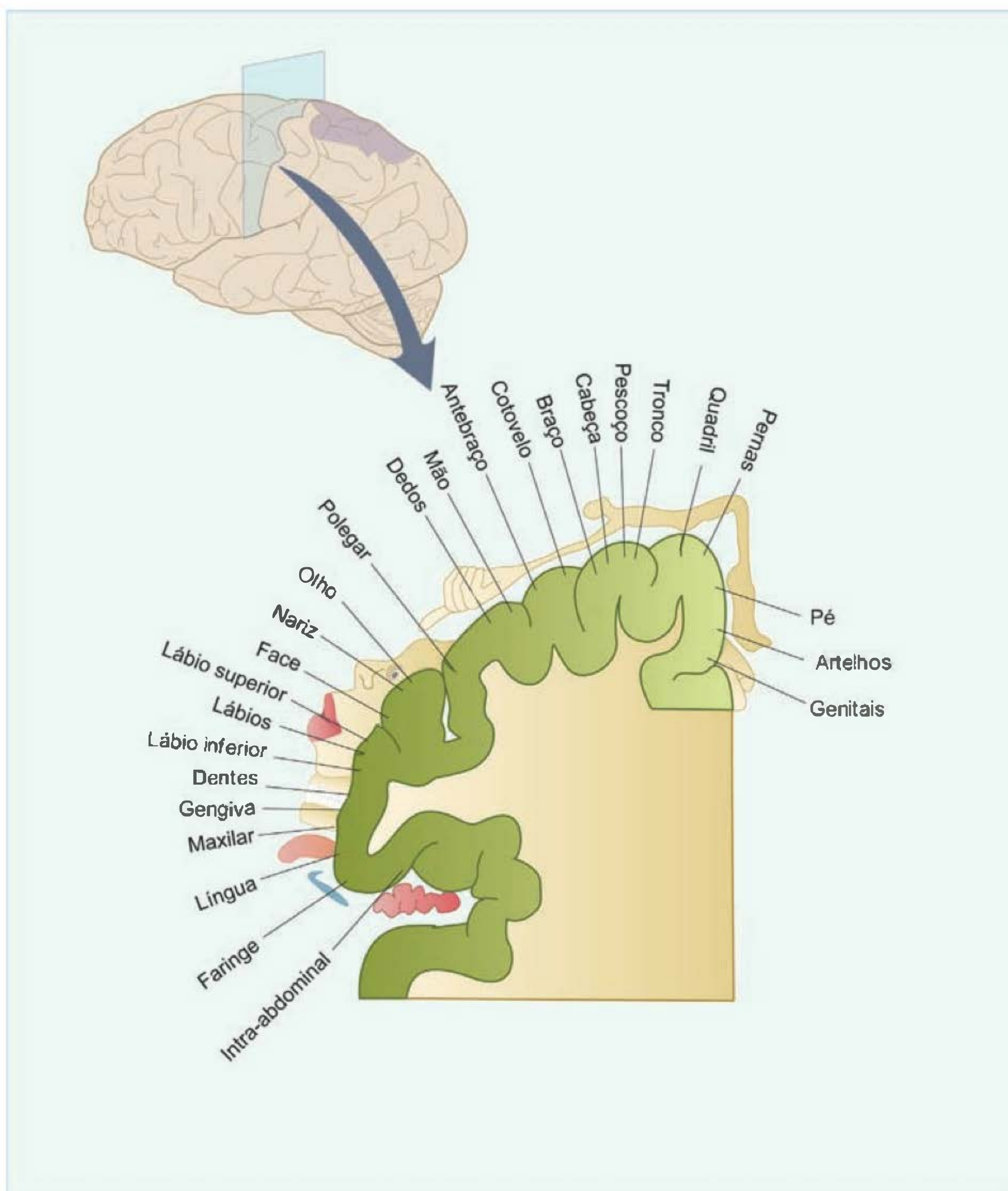


Fig. 12.17 Representação do homúnculo no giro pós-central do córtex cerebral humano. (Modificado de Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências. Desvendando o Sistema Nervoso*. 2ª edição, Artmed, 2002.)

e 2. Apesar do prejuízo na sensibilidade tátil, indivíduos com lesões bilaterais extensas da área SI ainda podem relatar a parte do seu corpo que está sendo estimulada. Esta capacidade é atribuída ao tálamo e áreas corticais.

Uma segunda representação somática pode ser observada na região mais lateral do giro pós-central, denominada **área SII** (Figura 12.13). Esta representação é menos extensa do que a área SI e não permite uma localização precisa dos pontos estimulados. Apesar disso, a cabeça é representada na sua porção mais anterior e as pernas na sua porção mais posterior. A área SII recebe projeções ascendentes bilaterais do tronco cerebral e de outras áreas corticais, além da somatossensorial primária, e se projeta para áreas límbicas como a amígdala e o hipocampo, e áreas motoras. Possivelmente influenciam a memória e o aprendizado de tarefas que envolvam o tato e a manipulação.

As áreas 5 e 7 de **Brodmann** (Figura 12.13) são áreas de associação da sensibilidade somática com as sensações de outras modalidades, recebendo aferências do tálamo e de outras áreas corticais, como a somática primária, o córtex visual ou auditivo. Quando estimulada, o indivíduo pode relatar a experiência somática de um objeto conhecido.

Cada segmento de córtex somatossensorial, assim como outras áreas sensoriais corticais, pode ser dividido citoarquiteticamente em seis camadas, onde a camada I é a mais superficial e a VI é a mais interna. As camadas I e II regulam o nível de excitabilidade cortical, em função dos sinais inespecíficos que recebem de níveis inferiores do sistema nervoso central. As camadas II e III promovem a conexão horizontal de diferentes áreas corticais, inclusive com áreas do hemisfério contralateral. A camada IV é receptora dos sinais ascendentes, e os repassa para as outras camadas. As camadas V e VI formam projeções descendentes que modulam estruturas subcorticais.

A segregação das diferentes modalidades no giro pós-central, associada à **somatotopia**, que é preservada também neste nível, e a estratificação vertical das vias de recebimento e distribuição das informações possibilitaram o reconhecimento de unidades ou módulos funcionais que se distribuem de forma repetitiva no córtex. Assim, a **modalidade** e a somatotopia são os elementos básicos para o processamento fundamental no córtex somatossensorial. A incorporação da intensidade dos estímulos à atividade dos módulos funcionais e a convergência de suas atividades para níveis mais complexos de processamento possibilita a sinalização de deslocamentos sobre a superfície, movimentos, forma e textura. Estas características, de um modo ainda não compreendido por nós, compõem a percepção que podemos construir de nosso corpo e da sua relação com o meio ambiente.

As áreas corticais de representação periférica são bastante plásticas, podendo ocupar campos maiores ou menores, em função do uso ou aprendizado vinculados àquela função.

As áreas corticais somáticas têm projeções descendentes bem desenvolvidas para o tálamo, tronco cerebral e medula espinal. Experimentos corroboram o pressuposto de que o córtex controla o fluxo de informações ascendentes e, portanto, o seu nível de ativação por meio de suas projeções para o tálamo e formação reticular.

CONTROLE EFERENTE DA SOMESTESIA E DOR

A dor tem por função indicar efeitos lesivos sobre o organismo. Todavia, no homem, mais do que qualquer outra modalidade sensorial, a dor é modulada pelas emoções e pelos pensamentos. A própria definição da dor incorpora essa característica: "Dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada com o dano tecidual real ou potencial, descrita em termos desse dano." Embora esta definição esteja correta, a universalidade de seus termos pode ser questionada pelo fato de que a experiência e a constituição particular de cada indivíduo determinam sensibilidades e reações diferentes à dor. É rotineiro encontrarmos indivíduos distintos com reações diferentes frente a um corte ou uma picada de inseto. Ao estímulo que alguns respondem vigorosamente, outros podem responder muito discretamente. A própria menção de experiência desagradável pode mudar se um estímulo reforçador for associado a um estímulo doloroso que não seja muito intenso. Isto acontece, por exemplo, no sadomasoquismo sexual, onde a dor é procurada como mecanismo para acentuar as sensações de prazer de origem sexual. As pessoas que tomam bebidas quentes as suportam em temperaturas mais elevadas do que suportariam a água na mesma temperatura. Nem sempre a reação do indivíduo ocorre no sentido de promover um bloqueio da dor. Em algumas situações sua condução pode ser facilitada. Para a remoção de uma acne no rosto, um indivíduo aperta a pele, podendo fazê-lo vigorosamente. Durante este procedimento, ele pode não sentir a dor, bloqueando-a completamente. Mas quando a pele é apertada por outra pessoa, geralmente a sensação é de dor mais intensa. A diferença reside na maneira pela qual substratos neurais do encéfalo processam as informações de dor, pelo significado emocional que tem ela mesma ou outra pessoa realizar a tarefa, mas também o fato de a pessoa ser estimulada por um ato motor voluntário dirigido para a região manipulada, ou receber o estímulo passivamente. Pelo exemplo, fica claro que temos que considerar que as vias descendentes promovem não apenas inibição da aferência nociceptiva, mas também a sua facilitação. Os substratos que promovem essas ações não estão separados anatomicamente, e a forma com que uma estrutura supra-espinal é ativada determina a inibição ou facilitação descendente.

Diversas estruturas supra-espinais estão envolvidas no controle descendente da dor, entre elas o **hipotálamo**, o **núcleo parabraquial**, o **NTS**, a **porção rostro-ventro-medial e dorsolateral do bulbo**, **áreas corticais**, a **substância cinzenta periaquedutal** e os **neurônios noradrenérgicos do tronco encefálico** (Figura 12.18).

Uma função básica das vias descendentes é melhorar a discriminação da sensibilidade algésica. Os sinais de uma área fortemente estimulada podem, por meio de projeções descendentes inibitórias tônicas, diminuir ou eliminar os sinais convergentes de locais distantes. Assim, os sinais da área lesada são destacados e melhor percebidos. Podemos dizer que o tecido lesado induz uma analgesia em outras regiões. As porções mais caudais do tronco encefálico, e em especial um grupo de neurônios pertencentes ao núcleo reticular dorsal, participam desse controle inibitório nociceptivo difuso.

Em algumas situações de perigo e medo, como exemplificamos anteriormente, o sistema descendente pode

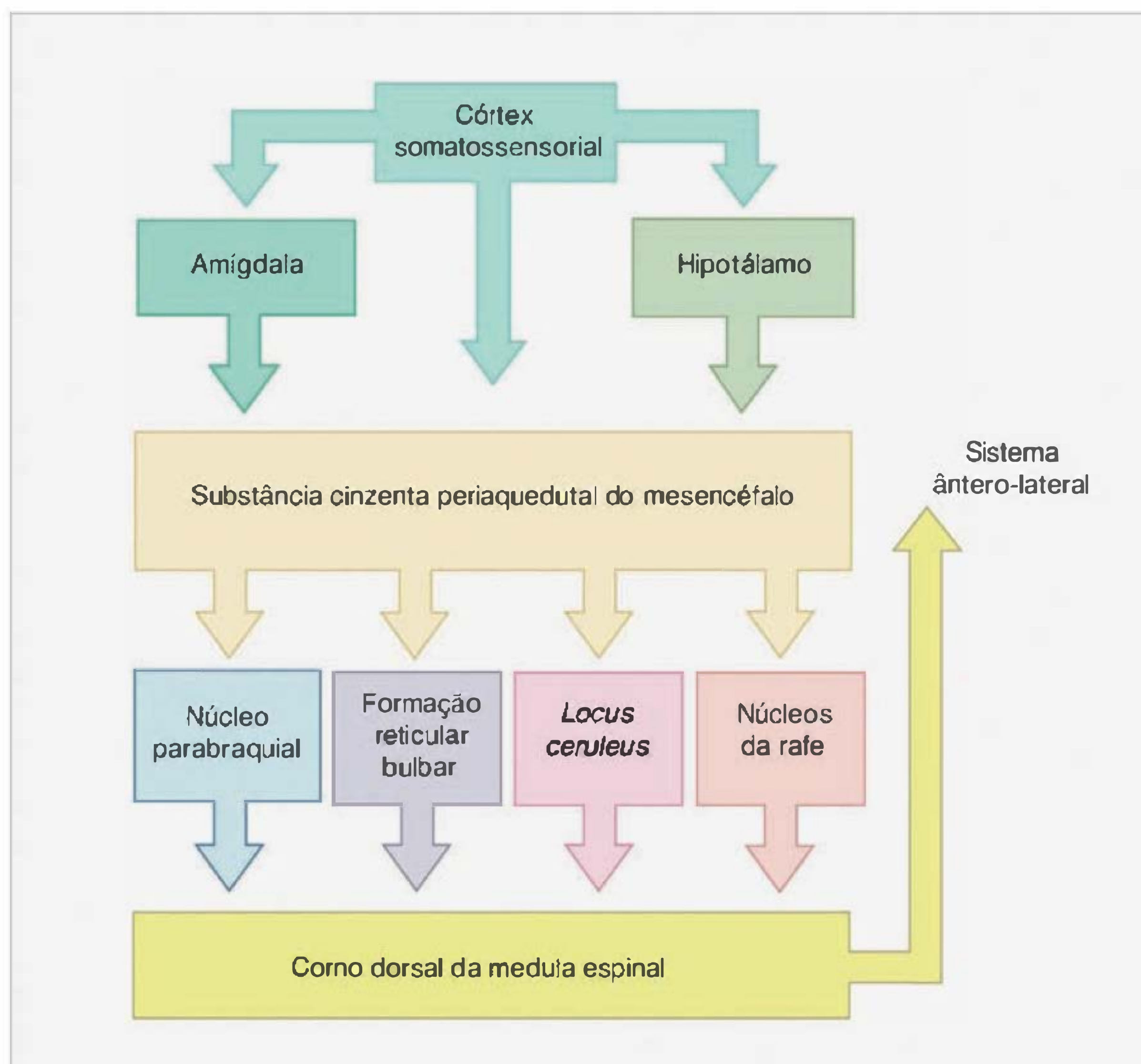


Fig. 12.18 Estruturas supra-espinais com projeções descendentes modulatórias sobre a dor. (Modificado de Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, MacNamara JO, Williams SM. *Neuroscience*. 3rd edition, Sinauer Associates, Inc., Publishers, 2004.)

ser ativado, promovendo uma adaptação do indivíduo a demandas ambientais. Nessas ocasiões, a inibição comportamental gerada pela dor pode colocar o indivíduo em desvantagem, impedindo-o de reagir. A analgesia, mais freqüentemente induzida do que a hiperalgesia, evita que a dor prejudique a *performance* das respostas. Este efeito tem a participação importante de estruturas como o hipotálamo, o núcleo parabraquial e a substância cinzenta periaquedutal.

As ligações extensas que o hipotálamo estabelece com estruturas córtico-límbicas, incluindo a amígdala, e estruturas do tronco encefálico, lhe possibilitam uma participação importante não só na modulação sensorial, mas também nos efeitos da dor na atividade neurovegetativa e afetiva.

O **núcleo parabraquial**, situado na região dorsolateral da transição entre a ponte e o mesencéfalo (tegmento pontomesencefálico), recebe aferência nociceptiva principalmente visceral e modula a emoção e a cognição decorrentes da percepção dolorosa. O NTS, fonte de informações aferentes viscerais para a **substância cinzenta periaquedutal** e **núcleos do tronco encefálico**, intermedeia alterações viscerais decorrentes da estimulação nociceptiva. A substância cinzenta periaquedutal tem um papel fundamental na modulação das vias de controle descendentes. As comunicações bidirecionais que ela estabelece com o hipotálamo, o NTS e áreas córtico-límbicas permitem que

a informação algésica modele a atividade neural envolvida no processamento do medo e ansiedade. Sua estimulação produz uma analgesia profunda e seletiva, visto que não bloqueia a transmissão das sensibilidades tátil, pressórica e térmica. Seus neurônios parecem estar sob influência inibitória tônica de neurônios GABAérgicos, que precisam ser silenciados para que a sua ação descendente possa produzir analgesia.

A maior fonte de projeções descendentes modulatórias da dor é a região rostro-ventro-lateral bulbar. Ela é composta de aglomerados celulares diversos, entre eles o **núcleo magno da rafe**, rico em neurônios serotoninérgicos e os **núcleos reticulares gigantocelular** e **paragigantocelular**. Embora ela receba aferência nociceptiva direta, as suas projeções descendentes envolvidas na nocicepção são moduladas pelas diversas estruturas supra-segmentares já citadas. Suas ações facilitatórias parecem ter um papel crucial na modulação da dor decorrente de inflamação tecidual ou nervosa periférica. Esta ação gera uma hiperalgesia secundária, que pode se manifestar como uma dor espontânea e contínua na região do tecido afetado. A exacerbação da dor nessa situação pode ter a função adaptativa de evitar que tecidos lesados sejam progressivamente mais agredidos caso o indivíduo não seja desencorajado pela dor a continuar as suas atividades. As ações facilitatórias da região rostro-ventro-medial bulbar também parecem estar envolvidas na sensibilidade aumentada à dor que experi-

mentamos algumas vezes quando adoecemos. A simulação experimental de um quadro infeccioso, com a administração de endotoxinas bacterianas ou citocinas, ativa uma circuitaria neural que inclui os aferentes vagais e o NTS. Como consequência a região rostro-ventro-medial bulbar ativa projeções descendentes facilitatórias para o corno posterior da medula espinal, acentuando a sensibilidade dolorosa. Presume-se que esta dor também tenha o valor adaptativo de inibir a exposição de indivíduos a situações perigosas enquanto o organismo se encontrar debilitado e não puder reagir a contento.

A estimulação de áreas corticais tem mostrado uma participação importante destas estruturas no controle da dor. A analgesia pode ser induzida com a estimulação do córtex insular, do córtex ventro-orbital, área motora frontal e somatossensorial parietal. A implantação de eletrodos estimulatórios em algumas dessas regiões tem se mostrado útil na clínica, induzindo alívio na dor neuropática.

Os sistemas de controle descendente da dor envolvem uma gama enorme de circuitos neuroquímicos, com receptores do tipo NMDA para o glutamato, receptores para a SP, para colecistocinina e óxido nítrico. Contudo, nenhum deles chama mais a atenção do que os **circuitos opióides**. Os peptídeos opióides e os seus receptores podem ser encontrados em todas as áreas envolvidas com o processamento da dor, incluindo os mecanismos de sua modulação. Existem três classes de **receptores opióides**, μ , δ e κ , todos pertencentes à classe de receptores ligados à proteína G. Os ligantes para esses receptores pertencem a três classes de opióides endógenos, as **encefalinas**, as **dinorfinas** e a **β -endorfina**. Na medula espinal, interneurônios contendo encefalina e dinorfina projetam-se para a região de sinapse entre as fibras aferentes primárias e as células de projeção, no corno posterior. Os receptores opióides estão presentes até mesmo nas terminações periféricas das fibras primárias, podendo ser provenientes das células cromafins da medula da adrenal ou de células imunologicamente competentes que migram para o tecido inflamado.

Apesar de os opióides gerarem analgesia quando injetados em inúmeros locais, nem toda analgesia envolve a ativação de mecanismos opióides. Por exemplo, a analgesia induzida pela exposição ao estresse pode ser promovida por mecanismos opióides ou não-opióides.

Um pouco menos perceptível do que o controle descendente da dor, o controle descendente sobre a mecanorrecepção também se faz presente em nosso organismo. Quando realizamos um movimento, as sensações geradas não são percebidas com a mesma intensidade como a que sentimos com estímulos mecânicos que são aplicados em nosso corpo, ou decorrentes de deslocamentos passivos de segmentos de nosso corpo. É proposto que parte do nosso sistema nervoso é capaz de prever as consequências de nossos atos, atenuando as sensações geradas pelos mesmos. Estudos utilizando Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) têm mostrado modificações na atividade neural das porções laterais do córtex cerebelar, no córtex parietal inferior próximo ao opérculo, ou área SII e córtex anterior do giro do cíngulo. A atividade nessas regiões é maior em resposta a estímulos externos do que quando decorrente de atos voluntários. Dessa forma, essas regiões parecem participar da capacidade de distinguirmos as consequências sensoriais de nossas atitudes dos estímulos externos que entram em contato com o nosso corpo.

LEITURA ADICIONAL

1. Blakemore SJ. Deluding the motor system. *Consciousness and Cognition* 2003; 12:647-55.
2. Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15:1048-79.
3. Le Bars D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. *ECM-Anesthésie Réanimation* 2004; 1:227-66.
4. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology* 2002; 66:355-474.
5. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, MacNamara JO, Williams SM (eds.). Sensation and sensory processing. In: *Neuroscience*. 3rd ed. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc. Publishers, 2004. pp. 188-228.

CAPÍTULO 13

VISÃO

Marcus Vinícius C. Baldo

Radiações eletromagnéticas

A estrutura do olho

A formação da imagem visual

A retina e o processo de fototransdução

Adaptação ao claro e escuro

Resolução temporal e espacial

A retina e os estágios iniciais do processamento visual

Vias visuais

Processamento visual de forma

Processamento visual de cores

Processamento visual de movimento

Organização colunar do córtex visual

RADIAÇÕES ELETROMAGNÉTICAS

O trânsito de energia em nosso universo ocorre, essencialmente, por meio de **radiações eletromagnéticas**. Essas ondas são constituídas por campos elétricos e magnéticos que se alternam, de maneira oscilatória, tanto no tempo quanto no espaço. A radiação eletromagnética, ao contrário de ondas mecânicas (ondas sonoras, por exemplo), não necessita de um meio material para se propagar. No vácuo, as ondas eletromagnéticas propagam-se a uma velocidade

de 300.000 km/s, independentemente do referencial utilizado na medida.

Além de sua velocidade de propagação em um determinado meio, uma onda eletromagnética também é caracterizada por sua amplitude e frequência (ou, complementarmente, seu comprimento de onda). A Figura 13.1 mostra uma parte do espectro eletromagnético, onde determinadas faixas de comprimento de onda recebem nomes particulares como, por exemplo, **raios gama**, **infravermelho**, ou **luz visível**. Radiações eletromagnéticas com comprimentos de onda muito curtos transportam mais energia por fóton, podendo, entre outros fenômenos, romper ligações químicas. Embora esse tipo de radiação seja deletério aos processos biológicos, ondas muito curtas são bloqueadas pela camada de ozônio, o que permitiu a existência de vida em nosso planeta. Radiações com comprimento de onda muito grande não possuem a energia suficiente para uma interação com a matéria, necessária ao processo de transdução sensorial. Animais e plantas foram capazes, no entanto, de desenvolver mecanismos apropriados à utilização, como fonte de informação, de radiações eletromagnéticas situadas em uma faixa intermediária de frequências. Esse tipo de radiação, cujo comprimento de onda situa-se, aproximadamente, entre 400 e 800 nm, pode ser absorvido por pigmentos carotenóides existentes em estruturas biológicas especializadas à detecção da luz. Aliás, o que chamamos de **luz** é exatamente essa estreita banda de

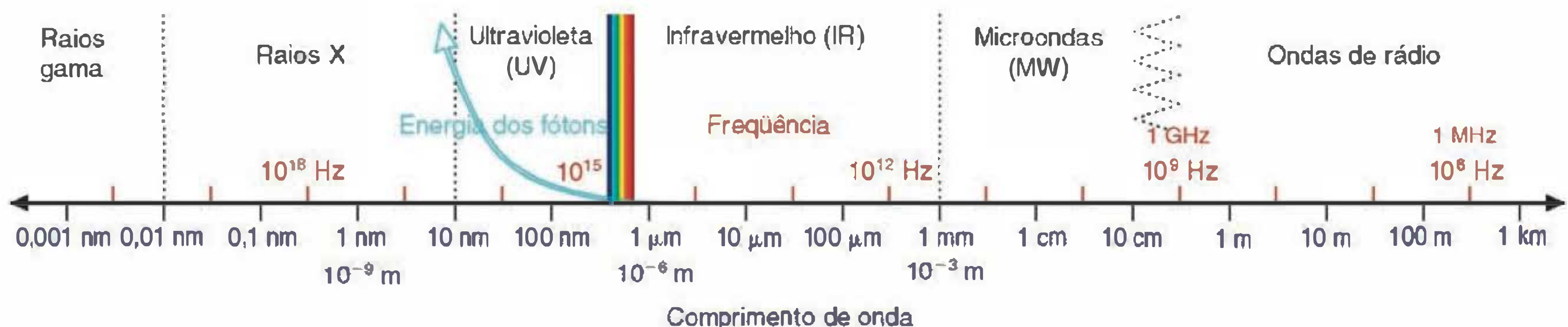


Fig. 13.1 O espectro eletromagnético. (Modificado de Shepherd, 1994.)

freqüências da radiação eletromagnética capaz de excitar nosso sistema visual.

A utilização da luz como fonte de informação sobre o meio externo exhibe uma complexidade crescente ao longo da escala filogenética. O tipo mais simples de sensibilidade à luz é a habilidade de perceber diferentes intensidades da radiação difusa incidente. Essa habilidade, denominada **fotossensibilidade**, está presente em inúmeras espécies de plantas, em organismos unicelulares, na pele de muitos animais e, obviamente, em estruturas visuais especializadas. No entanto, por **visão** entendemos a detecção de fenômenos que vão além de diferenças na intensidade da luz difusa, e que inclui alterações dessa intensidade mais rápidas e mais restritas no espaço. A detecção de movimento, embora um processo visual ainda muito simples, requer uma organização muito mais complexa das estruturas destinadas à recepção sensorial. O processo evolutivo forneceu complexidade suficiente às estruturas visuais de certas espécies animais a ponto de várias características poderem ser extraídas da informação luminosa, tais como discriminação de forma, detecção da polarização da luz, percepção de profundidade e visão cromática (discriminação de cores). Essas características não são extraídas individualmente, e em série, da radiação luminosa incidente, mas são processadas simultaneamente e em paralelo por subsistemas visuais, analogamente ao que ocorre nos demais sistemas sensoriais. As características de um estímulo visual (movimento, forma, profundidade e cor, por exemplo) foram importantes o suficiente para que uma pressão seletiva conduzisse à possibilidade de serem detectadas e adequadamente processadas pelo sistema nervoso. A informação visual tornou-se, assim, cada vez mais importante na elaboração de comportamentos exibidos por inúmeras classes animais. Neste capítulo vamos abordar a fisiologia do processamento visual apre-

sentado caracteristicamente pelos mamíferos, e particularmente a observada em primatas.

A ESTRUTURA DO OLHO

As principais estruturas oculares são mostradas na Figura 13.2. A **esclera**, camada externa que protege o globo ocular, torna-se transparente em sua porção anterior, formando a córnea. Internamente à esclera localiza-se a **coróide**, camada que contém vasos sanguíneos e é responsável pela nutrição das estruturas oculares. Sobre os dois terços posteriores da coróide repousa a **retina**, camada complexa que contém os receptores sensoriais sensíveis à luz (fotorreceptores) e circuitos neurais envolvidos no processamento inicial da informação visual, e que será tratada em detalhe mais adiante.

A saída do **nervo óptico** e a entrada dos vasos sanguíneos no olho ocorrem um pouco medial e superiormente ao seu pólo posterior, em uma região denominada **disco óptico**. Como não existem fotorreceptores nessa região, a porção de imagem projetada sobre ela não é detectada e processada, e por isso é denominada **ponto cego**. A **mácula lútea**, localizada no pólo posterior do globo ocular, delimita a **fóvea central**, caracterizada pela presença exclusiva de cones, um dos dois tipos de fotorreceptores existentes na retina. A fóvea é a região de maior acuidade visual, sendo que movimentos oculares são organizados de maneira complexa com o objetivo de projetar as imagens de interesse sobre essa região da retina.

A FORMAÇÃO DA IMAGEM VISUAL

Além da retina, que codifica a informação visual em um padrão de descarga neuronal, o olho necessita de um componente óptico que permita a projeção adequada de uma

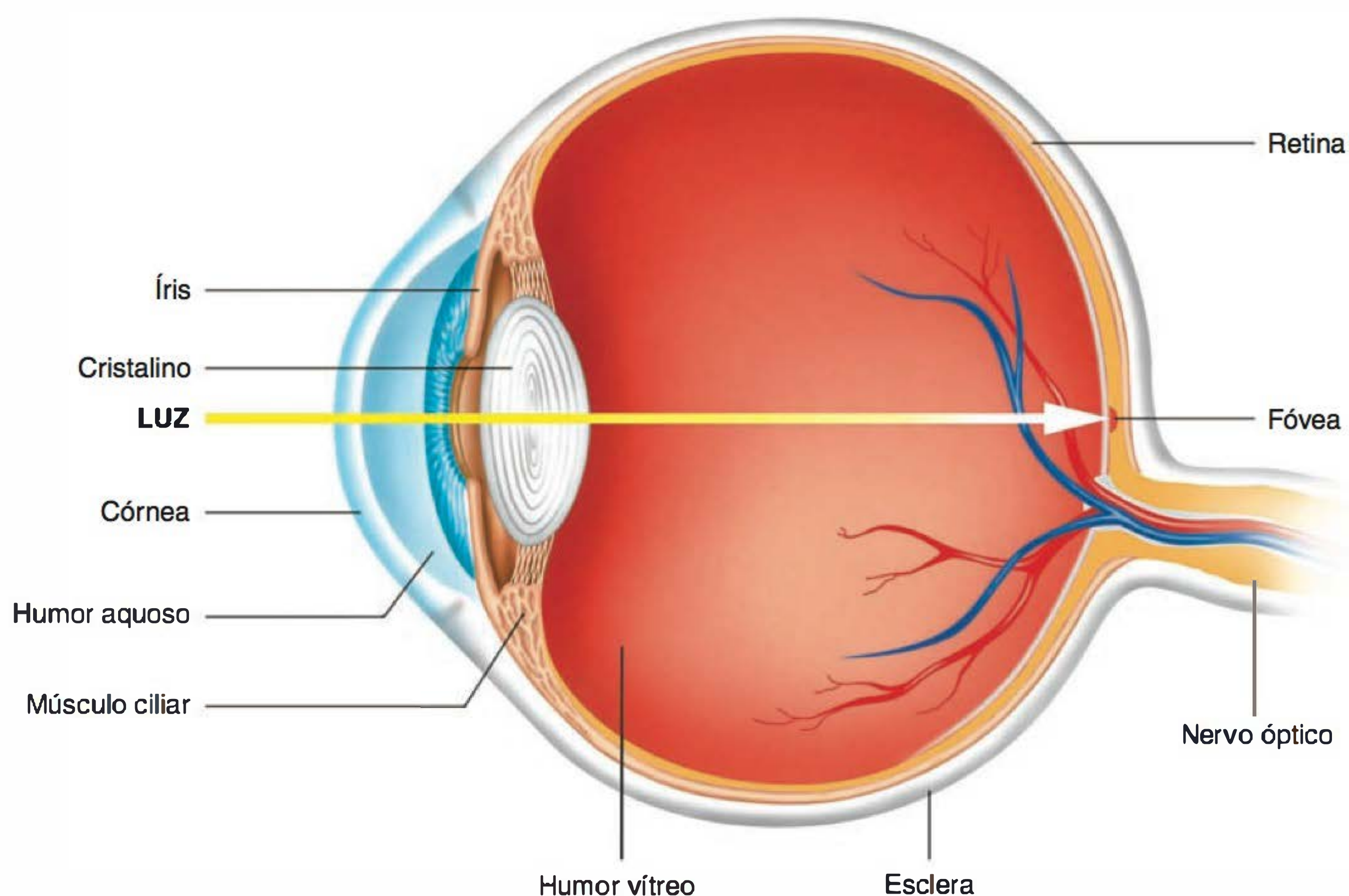


Fig. 13.2 Secção sagital do globo ocular, mostrando suas principais estruturas. (Modificado de Gow, 1977.)

imagem sobre a retina. Essa imagem é focalizada pela córnea e pelo cristalino, ambos exemplos de lentes convexas e convergentes. Dois fatores básicos definem a capacidade dessas estruturas de refratar a luz incidente. Em primeiro lugar, um raio de luz muda a direção de sua trajetória, quando incide obliquamente na interface de separação com um meio de diferente índice de refração. Por exemplo, quando a luz incide sobre a córnea, os meios são o ar e a córnea. Além disso, se essa interface é curva, o ângulo entre as trajetórias em um meio e no outro será tanto maior quanto maior for a curvatura da interface. Os índices de refração de dois meios justapostos, os quais definem a velocidade de propagação da luz nesses respectivos meios, e a curvatura da interface entre eles, determinam o poder de refração desse sistema óptico, cuja unidade é a **dioptria (D)**, sendo definida como o inverso da distância focal, medida em metros.

A superfície anterior da córnea apresenta o maior poder refrator do sistema óptico do olho, tendo aproximadamente +48 dioptrias. O cristalino, no entanto, é o responsável pelo processo de **acomodação**, por meio do qual um objeto pode ter sua imagem focalizada sobre a retina independentemente de sua distância ao olho. Como a distância entre a pupila e a retina é constante, a acomodação é obtida por meio de alterações da distância focal desse sistema óptico. A distância focal pode ser alterada por intermédio de ajustes na espessura do cristalino efetuados pela contração ou relaxamento dos músculos ciliares. Esses músculos encontram-se sob controle autônomo originado no núcleo de Edinger-Westphal, no mesencéfalo, cujos neurônios pré-ganglionares fazem parte do nervo oculomotor, III par craniano. Para objetos localizados muito próximo ao olho, mesmo uma intensa contração dos músculos ciliares não é suficiente para permitir uma acomodação adequada. Essa distância mínima é denominada **ponto próximo** e situa-se, em adultos jovens, em torno de 10 cm. A perda gradual da elasticidade do cristalino, ao longo dos anos, conduz a um aumento da distância que define o ponto próximo, e constitui-se em uma condição denominada **presbiopia**. Pequenas alterações no diâmetro ântero-posterior do globo ocular ou no raio de curvatura da córnea são suficientes para produzir vários tipos de erros de refração, nos quais o processo de acomodação não se realiza de maneira satisfatória. A Figura 13.3 ilustra os principais tipos de erros de refração e suas respectivas correções.

A RETINA E O PROCESSO DE FOTOTRANSDUÇÃO

Repousando sobre os dois terços posteriores da coróide encontra-se a retina, complexa trama celular responsável pela recepção, transdução e processamento inicial dos estímulos visuais. Com aproximadamente 200 μm de espessura, a retina é composta por várias camadas, as quais contêm seis classes principais de células (Figura 13.4). Na camada mais externa, os fotorreceptores (bastonetes e cones) incumbem-se da transdução do estímulo luminoso em sinais elétricos, que darão início ao processamento visual (Figura 13.5).

Em condições de baixa intensidade luminosa, apenas os bastonetes possuem sensibilidade suficiente para converterem a captura de uns poucos fótons em sinais fisiológicos.

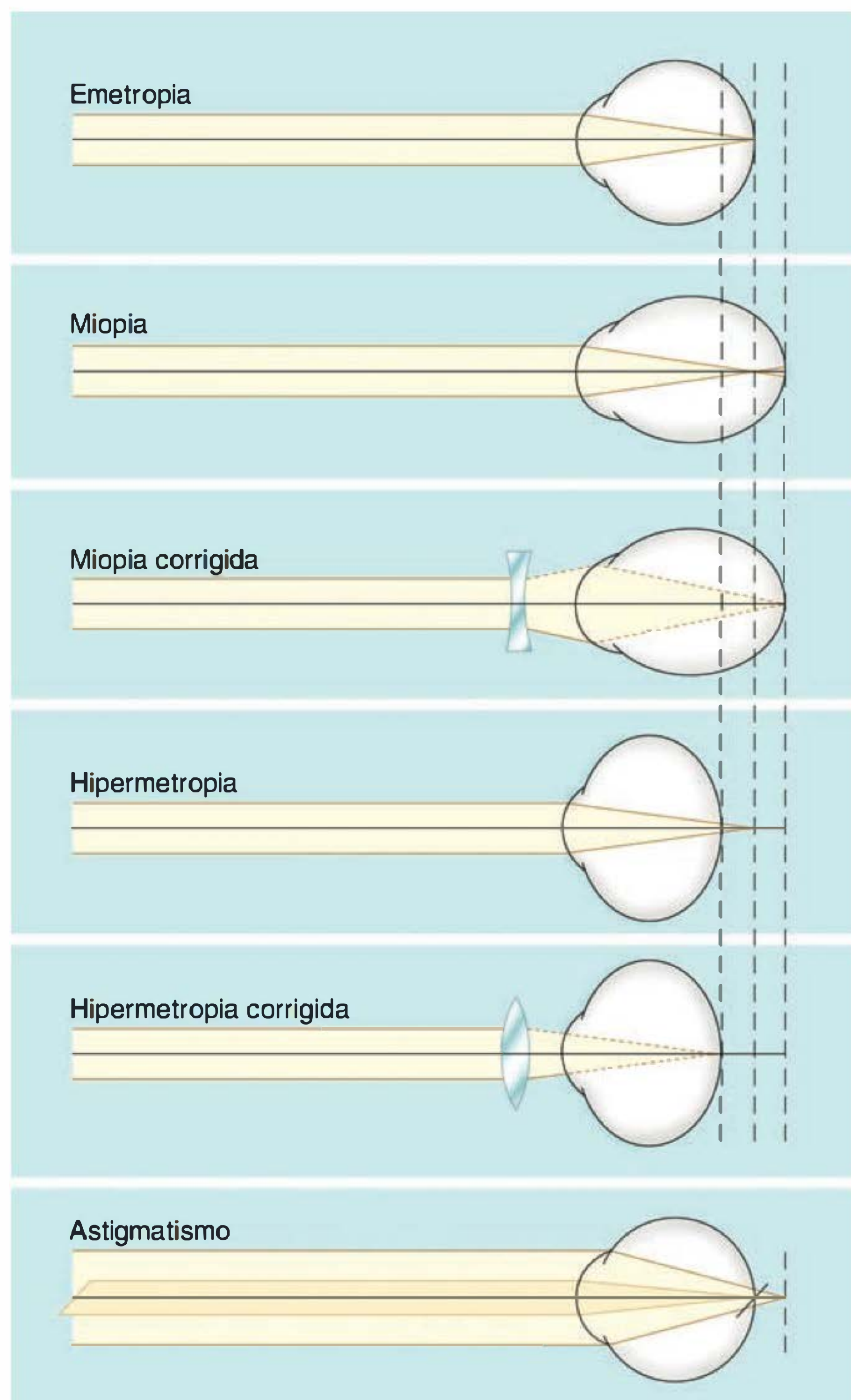


Fig. 13.3 Esquema indicando o estado normal (emetropia), e três tipos de erro de refração. A miopia é corrigida pela utilização de uma lente côncava, portanto divergente, que afasta o plano focal. Já a hipermetropia é corrigida por meio de uma lente convexa, convergente, que aproxima o plano focal. A correção do astigmatismo exige, em geral, o uso de lente cilíndricas. (Modificado de Patton et al., 1989.)

Sob intensidades luminosas maiores, três tipos de cones respondem seletivamente, em diferentes regiões do espectro de frequências eletromagnéticas, à incidência de fótons: cones denominados L, M e S respondem com maior sensibilidade à luz composta por ondas eletromagnéticas de comprimentos, respectivamente, longos, médios e curtos¹. Como os comprimentos de onda longos, médios e curtos estão associados à percepção de cores em torno do verme-

¹L, M e S são, respectivamente, as iniciais das palavras inglesas "long", "middle" e "short", que designam os comprimentos longo, médio e curto da onda eletromagnética, aos quais respondem preferencialmente os três diferentes tipos de cones. Serão aqui mantidas as iniciais em inglês devido à sua adoção generalizada na literatura científica.

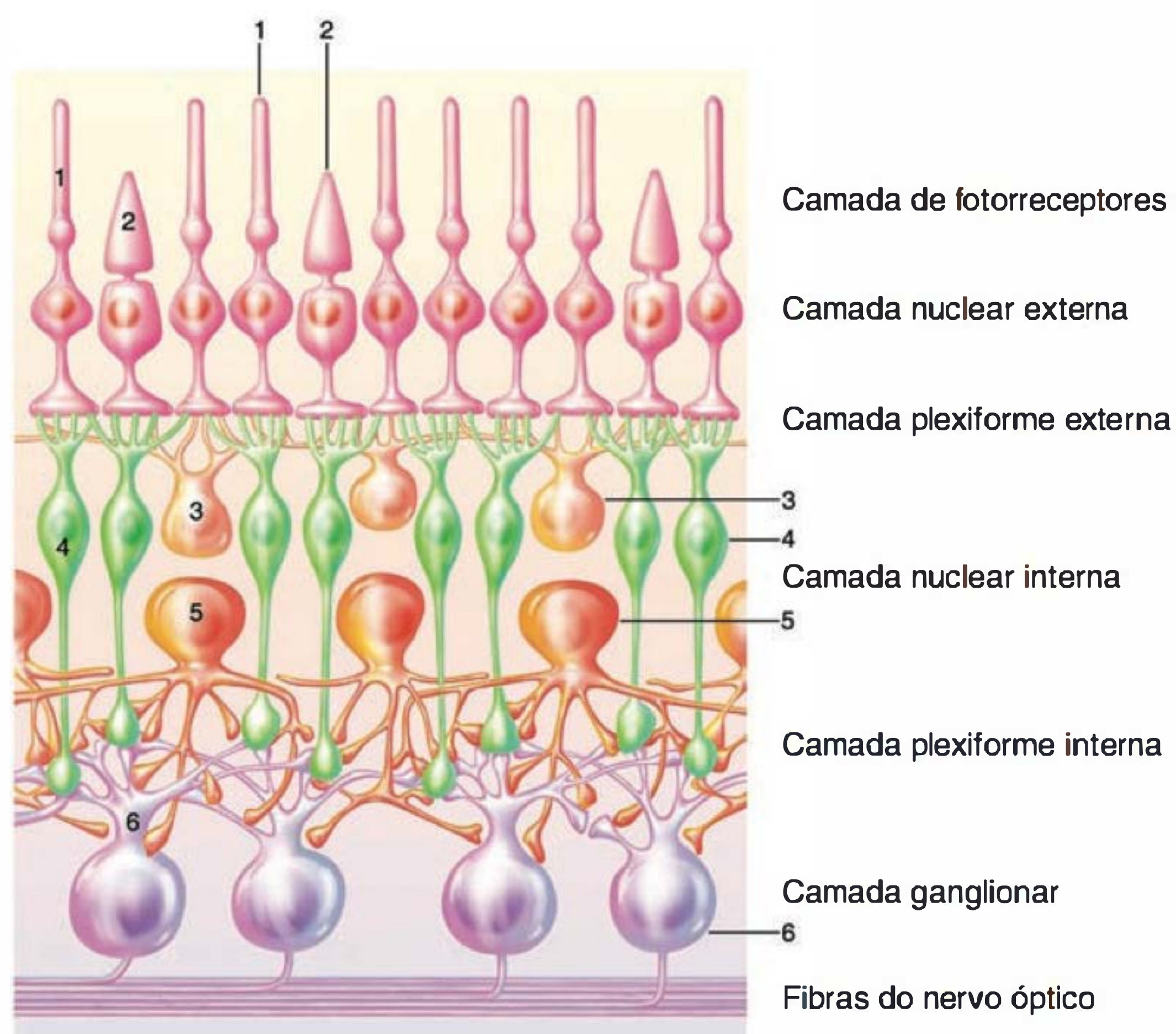


Fig. 13.4 Ilustração esquemática da retina de mamíferos. Há seis classes principais de neurônios: bastonetes (1), cones (2), células horizontais (3), células bipolares (4), células amácrinas (5) e células ganglionares (6), compondo um total de sete camadas principais.

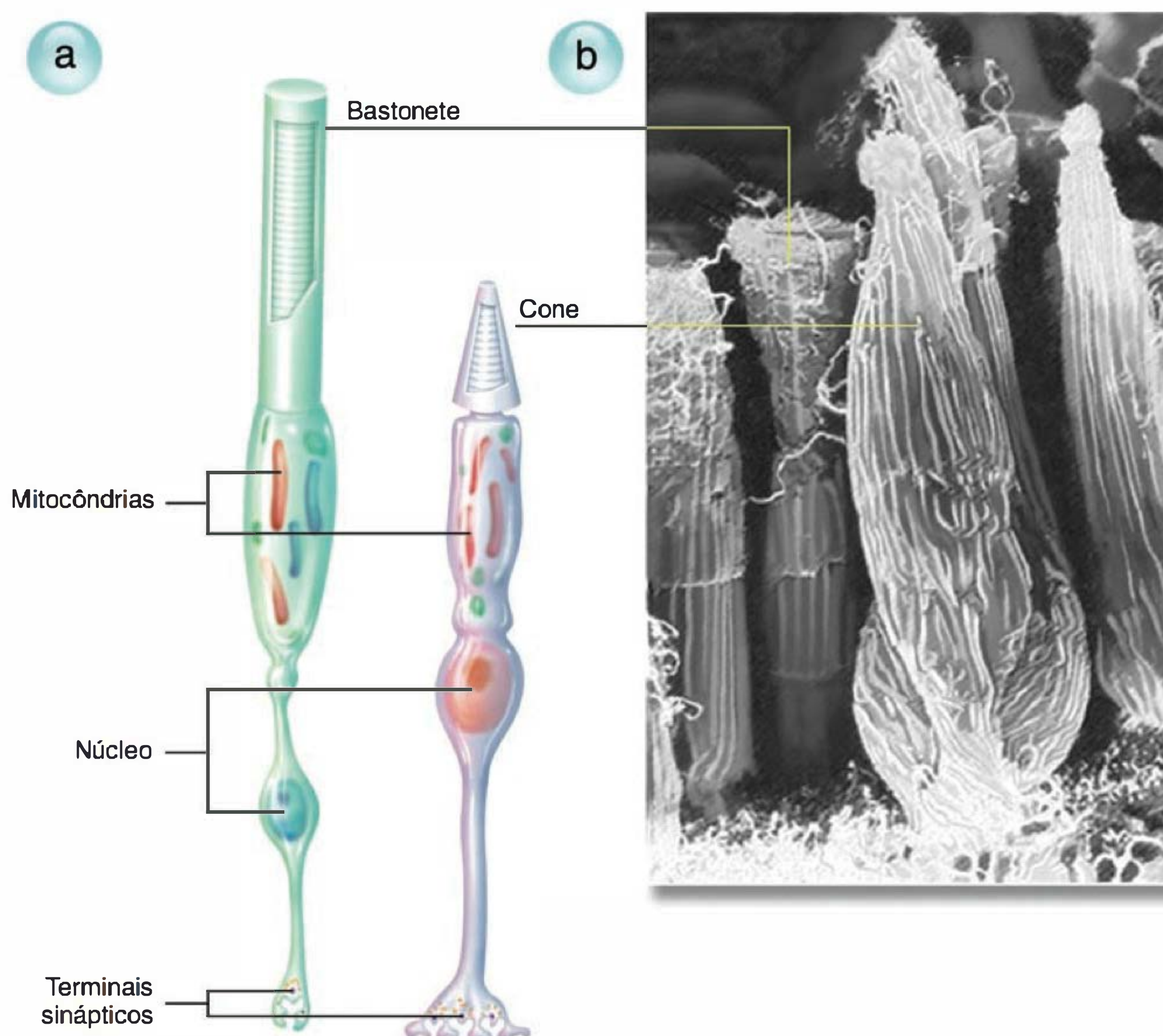


Fig. 13.5 Fotorreceptores. Em (a) vemos o esquema da estrutura de um bastonete e de um cone. Em (b) temos uma fotografia de varredura desses dois tipos de fotorreceptores.

lho, verde e azul, respectivamente, os cones L, M e S são às vezes denominados, de uma maneira um tanto enganosa, cones “vermelhos”, “verdes” e “azuis”. Na verdade, os três tipos de cones são sensíveis a um largo espectro de comprimentos de onda, sendo que um dado comprimento de onda caracteriza seu pico máximo de sensibilidade (veja a Figura 13.16, mais adiante, neste capítulo).

É justamente essa sensibilidade a diferentes comprimentos de onda, exibida pelos cones, que permite a elaboração de um processamento neural que culminará com a percepção de cores, como será discutido mais adiante. Enquanto na retina de seres humanos e primatas do velho mundo observa-se a presença desses três tipos de cones aqui descritos, mamíferos não-primatas expressam apenas os cones dos tipos L e S.

Fototransdução é o processo pelo qual um estímulo luminoso, aplicado a cones ou bastonetes, conduz essas células fotorreceptoras a uma alteração de seu potencial de repouso. Essa alteração elétrica irá, por sua vez, intermediar a ativação de outras células da retina, iniciando-se, assim, o processamento de um estímulo visual. No escuro, cones e bastonetes apresentam um potencial elétrico de membrana (potencial de repouso) entre -30 e -40 mV. Este estado de hipopolarização é causado por um influxo contínuo de íons Na^+ por canais localizados no segmento externo da membrana. A abertura desses canais de Na^+ é dependente de um segundo mensageiro, o cGMP, continuamente produzido pelo fotorreceptor. A luz, interagindo com as moléculas de fotopigmento presentes no conjunto de discos do segmento externo, desencadeia uma cascata bioquímica que leva à diminuição da concentração de cGMP, provocando fechamento dos canais de Na^+ e uma hiperpolarização da membrana do fotorreceptor (Figura 13.6). Essa cascata ini-

cia-se com a absorção da luz pelo fotopigmento contido nos discos (denominado **rodopsina**, no caso dos bastonetes). A rodopsina é composta pelo **retinal** (um derivado da vitamina A), ligado a uma proteína (**opsina**). A absorção da luz causa uma modificação conformacional do retinal, ativando a opsina que, por intermédio de uma proteína G (transducina), ativa a enzima fosfodiesterase (PDE). É a PDE a responsável por clivar o cGMP presente no citoplasma do bastonete, diminuindo sua concentração e levando ao fechamento de canais de Na^+ . Com o fechamento de uma parcela dos canais de Na^+ , diminui o influxo celular desse cátion, prevalecendo então o efluxo de íons K^+ , o que leva à hiperpolarização dos fotorreceptores.

O processo de fototransdução nos cones é essencialmente o mesmo observado nos bastonetes. Uma diferença fundamental, no entanto, é a presença, nos cones, de três tipos distintos de opsinas, com diferentes sensibilidades ao comprimento da onda eletromagnética capaz de ser absorvida pelo fotopigmento. Essas diferentes sensibilidades espectrais das opsinas definem os diferentes tipos de cones, L, M e S, discutidos anteriormente.

O processo de fototransdução pode ser mais bem compreendido se lembrarmos que tais processos de sinalização intracelular são responsáveis pela amplificação de um sinal. Nesse caso, o sinal é a captura da luz (fótons) pelo fotopigmento, sendo que um único fóton, desencadeando essa cascata de sinalização intracelular, pode levar à hiperpolarização do fotorreceptor e à conseqüente ativação das vias visuais. Essa ativação das vias visuais (que inclui a geração de potenciais de ação) pode ser entendida se levarmos em consideração a ação de neurotransmissores inibitórios: quando um fotorreceptor se hiperpolariza, diminui a quantidade de neurotransmissor que ele libera sobre a

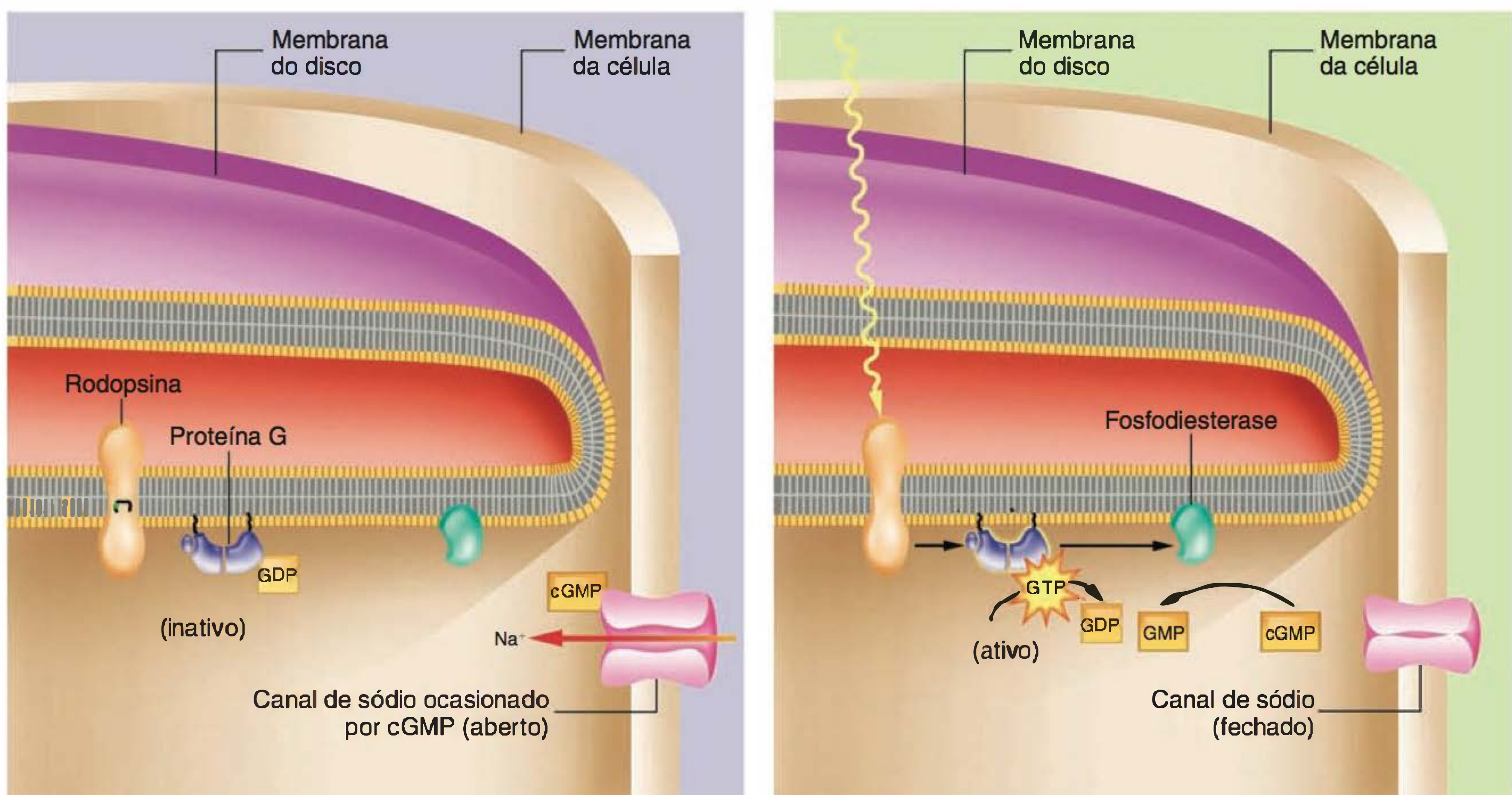


Fig. 13.6 A cascata bioquímica deflagrada pela incidência de luz em um fotorreceptor. Veja o texto para uma descrição dos mecanismos de sinalização intracelular que levam à fototransdução.

célula pós-sináptica (por exemplo, uma célula bipolar). Se esse neurotransmissor for inibitório (causar inibição da célula pós-sináptica), a diminuição em sua liberação leva, conseqüentemente, a uma desinibição dessa célula, a qual sofrerá, portanto, uma hipopolarização, necessária à geração de um potencial de ação.

ADAPTAÇÃO AO CLARO E ESCURO

Todos nós já tivemos a experiência de passar de uma rua iluminada pela luz do dia para uma sala escura como, por exemplo, o interior de um cinema. São necessários vários minutos para que nos acostumemos ao novo ambiente, e um tempo equivalente é necessário para a adaptação no caso contrário, em que passamos de um ambiente escuro para outro iluminado. Esses ajustes na sensibilidade visual são denominados, respectivamente, **adaptação ao escuro** e **adaptação ao claro**. A intensidade da luz que incide sobre os olhos varia numa faixa extremamente grande, desde, por exemplo, a luminosidade apresentada por uma estrela distante até intensidades 10 bilhões de vezes maiores observadas em um dia claro. O sistema visual utiliza um conjunto de mecanismos capazes de lidar com essa ampla faixa de intensidades, o qual inclui recursos puramente ópticos, além de processos neuronais e fotoquímicos. A quantidade de luz que atinge a retina é controlada pela íris que, devido à quantidade de pigmento que possui, é impermeável à luz. O diâmetro da pupila humana, variando, aproximadamente, entre 2 e 8 mm, permite uma variação de 16 vezes na intensidade luminosa que atinge a retina, já que essa intensidade é proporcional à área atravessada pela luz. O controle do diâmetro pupilar é exercido pela inervação simpática e parassimpática, esta última responsável pela alça eferente dos reflexos pupilares direto (constricção da pupila em resposta à iluminação do mesmo olho) e consensual (constricção da pupila em resposta à iluminação do olho contralateral). O ajuste promovido por alterações no diâmetro pupilar é, no entanto, obviamente insuficiente para lidar com variações de luminosidade cuja ordem de grandeza é de bilhões de vezes.

Os mecanismos neurais e fotoquímicos devem promover a maior parte desse controle, embora mais lentamente em comparação aos rápidos ajustes pupilares. Tanto o curso temporal quanto a magnitude desses processos de adaptação podem ser determinados experimentalmente. Um intervalo de aproximadamente 30 minutos é necessário para que o processo de adaptação ao escuro atinja seu máximo. Esses mecanismos, em conjunto, podem promover adaptações que representam variações da ordem de 1 milhão de vezes no limiar absoluto de detecção visual.

RESOLUÇÃO TEMPORAL E ESPACIAL

O sistema visual é capaz de discriminar estímulos que ocorrem temporalmente próximos, desde que um intervalo de tempo mínimo os separe. Para intervalos menores que esse mínimo, os dois estímulos irão aparentemente se fundir em um único estímulo contínuo. A frequência mínima na qual ocorre essa fusão aparente é denominada **frequência crítica de fusão** (FCF). Essa frequência crítica depende, dentre outros possíveis fatores, tanto da intensidade do estímulo quanto da excentricidade em que é apresentado no campo

visual. É a fusão de imagens apresentadas com uma frequência acima da FCF que nos permite ter a impressão de uma imagem contínua e em movimento durante a projeção de um filme, a despeito do fato de que os fotogramas (quadros) que constituem um filme, além de conterem uma imagem estática, são projetados individualmente sobre a tela.

Além da característica visual discutida no parágrafo anterior, e que se denomina **resolução temporal**, o sistema visual pode ser caracterizado por sua capacidade em discriminar estímulos separados espacialmente, ou seja, sua **resolução espacial**. Para uma imagem projetada na região da fóvea, a menor distância entre dois estímulos necessária para que eles possam ser vistos como distintos é da ordem de 1 minuto de arco (1 minuto de arco corresponde a 1/60 de grau).

A resolução espacial do sistema visual depende de inúmeros fatores relacionados tanto às características do estímulo (por exemplo, sua intensidade), quanto às características do próprio sistema visual. A organização morfofuncional da retina possui um papel fundamental no que se refere à acuidade visual, principalmente em função da distribuição espacial de cones e bastonetes, de suas diferenças fisiológicas e das interações neurais ao longo da circuitaria retiniana.

A RETINA E OS ESTÁGIOS INICIAIS DO PROCESSAMENTO VISUAL

Uma considerável parcela do processamento neural necessário à utilização das informações visuais já se realiza nos circuitos intrínsecos da retina (veja a Figura 13.4). Nos terminais sinápticos de bastonetes e cones, os sinais eletroquímicos produzidos por um estímulo visual são transmitidos a células bipolares e horizontais. As **células horizontais** fornecem interações laterais na camada plexiforme externa. Já as **células bipolares** transferem os sinais visuais para os dendritos de **células amácrinas e ganglionares**, localizados na camada plexiforme interna. Enquanto as células amácrinas constituem-se em interneurônios inibitórios (formando um grupo de, pelo menos, 50 subtipos distintos), as células ganglionares, recebendo os sinais provenientes das células bipolares e amácrinas, constituem-se na via de saída da retina. São encontrados, em retinas de mamíferos, entre 10 e 15 subtipos morfológicos distintos de células ganglionares, sendo seus axônios os constituintes do nervo óptico, incumbindo-se de conduzir toda a informação visual para os respectivos centros subcorticais. Por terem que enviar os sinais visuais para fora da retina, por distâncias comparativamente grandes em relação àquelas encontradas na circuitaria retiniana, as células ganglionares são capazes de gerar potenciais de ação, cuja principal característica é sua capacidade de propagação. Exceto por algumas células amácrinas, todas as demais células da retina exercem suas funções por intermédio de potenciais de membrana locais e graduados (hipopolarizações e hiperpolarizações).

Em síntese, podemos conceber os circuitos retinianos como constituídos por uma via “vertical” **fotorreceptor → célula bipolar → célula ganglionar**, a qual leva a informação visual diretamente dos cones e bastonetes para os alvos subcorticais, e por uma via “horizontal”, provida pelas células horizontais e amácrinas, as quais permitem uma importante interação lateral das vias verticais (Figura 13.7).

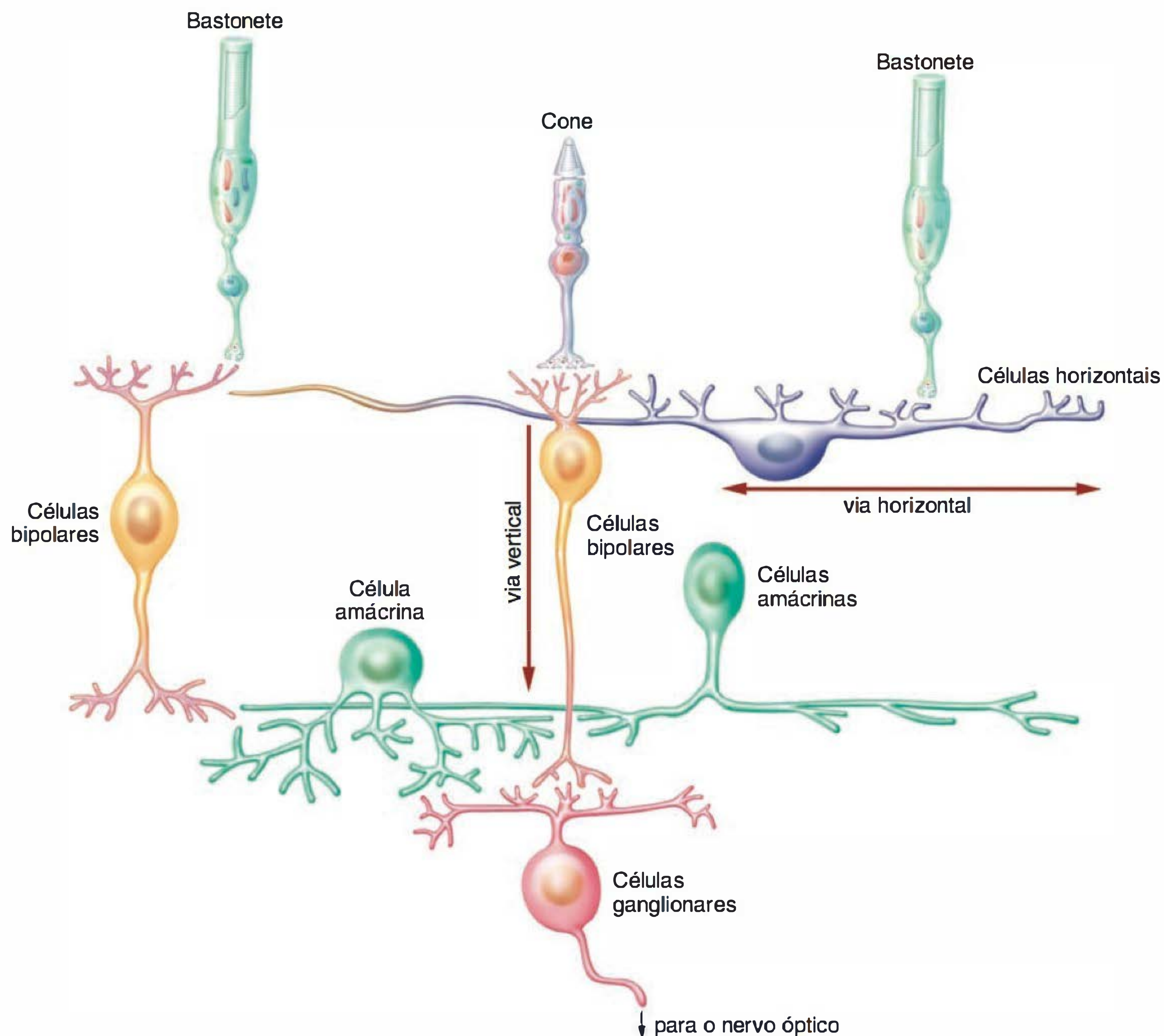


Fig. 13.7 Esquema simplificado da retina, exibindo os tipos celulares mais importantes e os dois principais eixos (vertical e horizontal) pelos quais flui a informação visual.

Cones e bastonetes, como vimos, respondem à luz com uma hiperpolarização de seu potencial de membrana. Essa hiperpolarização leva a uma redução na liberação de neurotransmissor (glutamato) por ambos os tipos de fotorreceptores. Lembremos que um mesmo neurotransmissor pode ter efeitos diferentes (excitatório ou inibitório) sobre um neurônio pós-sináptico, dependendo do tipo de receptor de membrana expresso pela célula. Podemos, assim, entender como uma hiperpolarização dos fotorreceptores, provocada por um estímulo luminoso, gera um sinal que se propaga pelas vias visuais: se o glutamato liberado por cones e bastonetes causar um potencial inibitório pós-sináptico (PIPS) em, digamos, uma certa parcela de células bipolares, esse conjunto de células bipolares será inibido pelo escuro (quando os fotorreceptores, em repouso, liberam continuamente um neurotransmissor inibitório); já a luz, hiperpolarizando os fotorreceptores, levará a uma diminuição na liberação de glutamato, diminuindo, portanto, uma ação inibitória sobre as células bipolares (desinibição), permitindo sua excitação. Na verdade, esses processos de excitação, inibição e desinibição podem acontecer, em prin-

cípio, ao longo de toda a malha sináptica da retina, e não apenas entre fotorreceptores e células bipolares. Na literatura científica relativa à fisiologia visual, uma célula da retina, bipolar ou ganglionar, que seja excitada pela luz é denominada “célula ON”, enquanto aquela que é inibida pela luz é denominada “célula OFF”. Na retina de primatas existe, aproximadamente, um mesmo número de células bipolares ON e OFF. Assim, tanto a presença quanto a ausência de luz causam, ao mesmo tempo, efeitos neurais opostos (excitação e inibição), que, desde a retina, irão se propagar ao longo de toda a via visual.

Um conceito muito importante em toda a fisiologia sensorial é o de **campo receptivo**. No caso do sistema visual, define-se o campo receptivo de um neurônio qualquer (não importando sua localização: retina, tálamo, córtex etc.) como aquela porção do campo visual (ou, de forma equivalente, da porção de retina na qual essa fração do campo visual se projeta) que, quando adequadamente estimulada, irá modificar a atividade previamente expressa por aquele dado neurônio. Já na circuitaria retiniana podem ser determinados os campos receptivos de células bipola-

res e ganglionares. Células bipolares e ganglionares possuem campos receptivos circulares, divididos em duas porções concêntricas, uma central e outra periférica (Figura 13.8). Essas duas porções exibem um antagonismo funcional: uma classe de células ganglionares ou bipolares comporta-se como uma célula ON se o centro do campo receptivo é iluminado, e como célula OFF, caso a periferia do campo seja iluminada (centro ON-periferia OFF); outra classe exibe o comportamento inverso (centro OFF-periferia ON). Esse antagonismo centro-periferia observado em campos receptivos circulares de células ganglionares é, como veremos mais adiante, muito importante no processo de construção de uma imagem visual. A primeira lição que podemos tirar da organização funcional dos campos receptivos retinianos é que o sistema visual é estruturado, desde os seus estágios iniciais, para fazer comparações, extrair diferenças, detectar contrastes. Por exemplo, de forma geral, podemos perceber que se o campo receptivo de uma dada célula bipolar ou ganglionar é iluminado por inteiro, de forma homogênea, essa célula não apresentará uma máxima excitação nem uma máxima inibição. O mesmo acontece se o mesmo campo receptivo estiver, por inteiro, no escuro. A máxima excitação ou máxima inibição dessa célula só será observada quando seu campo receptivo for submetido a uma estimulação diferenciada: luz no centro e escuro na periferia, ou escuro no centro e luz na periferia. Esse padrão diferencial de estimulação mostra que a célula é mais sensível a diferenças de iluminação (contraste) do que iluminação total ou escuro total.

A retina não apresenta uma organização regular e homogênea em toda a sua extensão (Figura 13.9). A peri-

feria da retina possui uma maior quantidade de bastonetes em relação a cones, e também, quando comparada à região central da retina, uma maior proporção de fotorreceptores em relação a células ganglionares (o que corresponde a campos receptivos grandes para essas células ganglionares). Essas características conduzem, como consequência funcional, a uma maior sensibilidade da retina periférica à estimulação luminosa, já que bastonetes são mais sensíveis à luz em comparação aos cones, e também por haver maior convergência de fotorreceptores sobre cada célula ganglionar. Essa maior sensibilidade à luz depende de uma organização morfofuncional da retina periférica que, inescapavelmente, leva a uma menor resolução espacial, ou seja, a uma menor capacidade visual de distinguir detalhes finos, como dois pontos muito próximos um do outro. A região da retina com maior resolução espacial é a fóvea. Nessa parte da retina não existem bastonetes, os cones estão mais expostos à luz já que as demais células da retina se deslocam lateralmente, e a relação numérica fotorreceptor/célula ganglionar é a menor de toda a retina (menores campos receptivos). Isso faz da fóvea a porção da retina de maior resolução espacial, e é por isso que olhamos para um objeto quando queremos vê-lo! Aparentemente óbvio, o comportamento de movermos nossa cabeça e olhos na direção de um objeto não seria tão necessário se nossas retinas fossem homogêneas. Para que um objeto seja visto em sua riqueza de detalhes (forma, cor, textura etc.), sua imagem deve estar projetada sobre a fóvea, o que exige não só um direcionamento adequado do olho mas, também, a manutenção, por um tempo suficiente, de projeção estável da imagem do objeto sobre a fóvea.

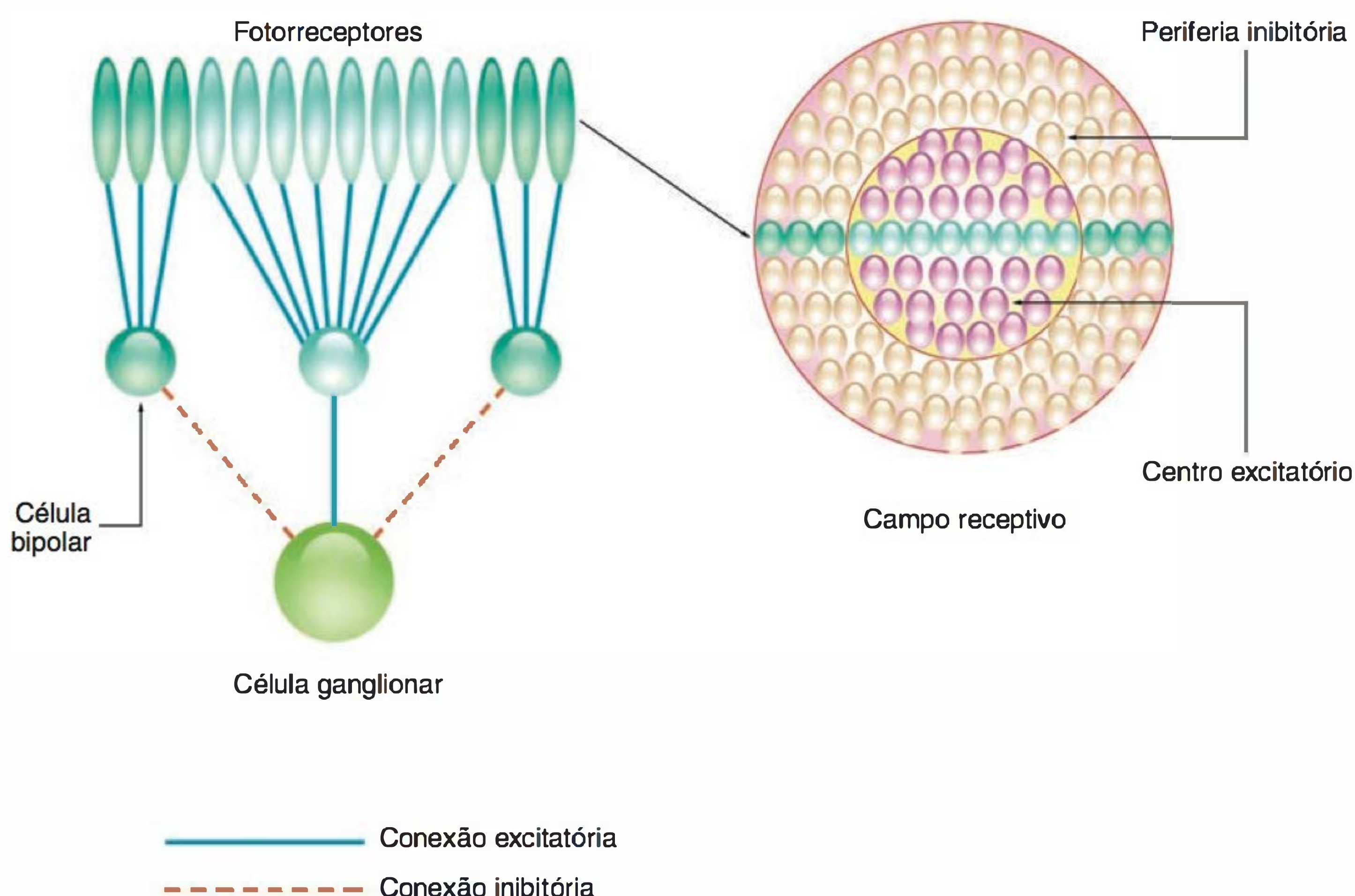


Fig. 13.8 Estrutura de um campo receptivo circular de uma célula ganglionar da retina. Nesse exemplo, observamos um antagonismo centro-periferia definindo uma organização centro ON-periferia OFF.

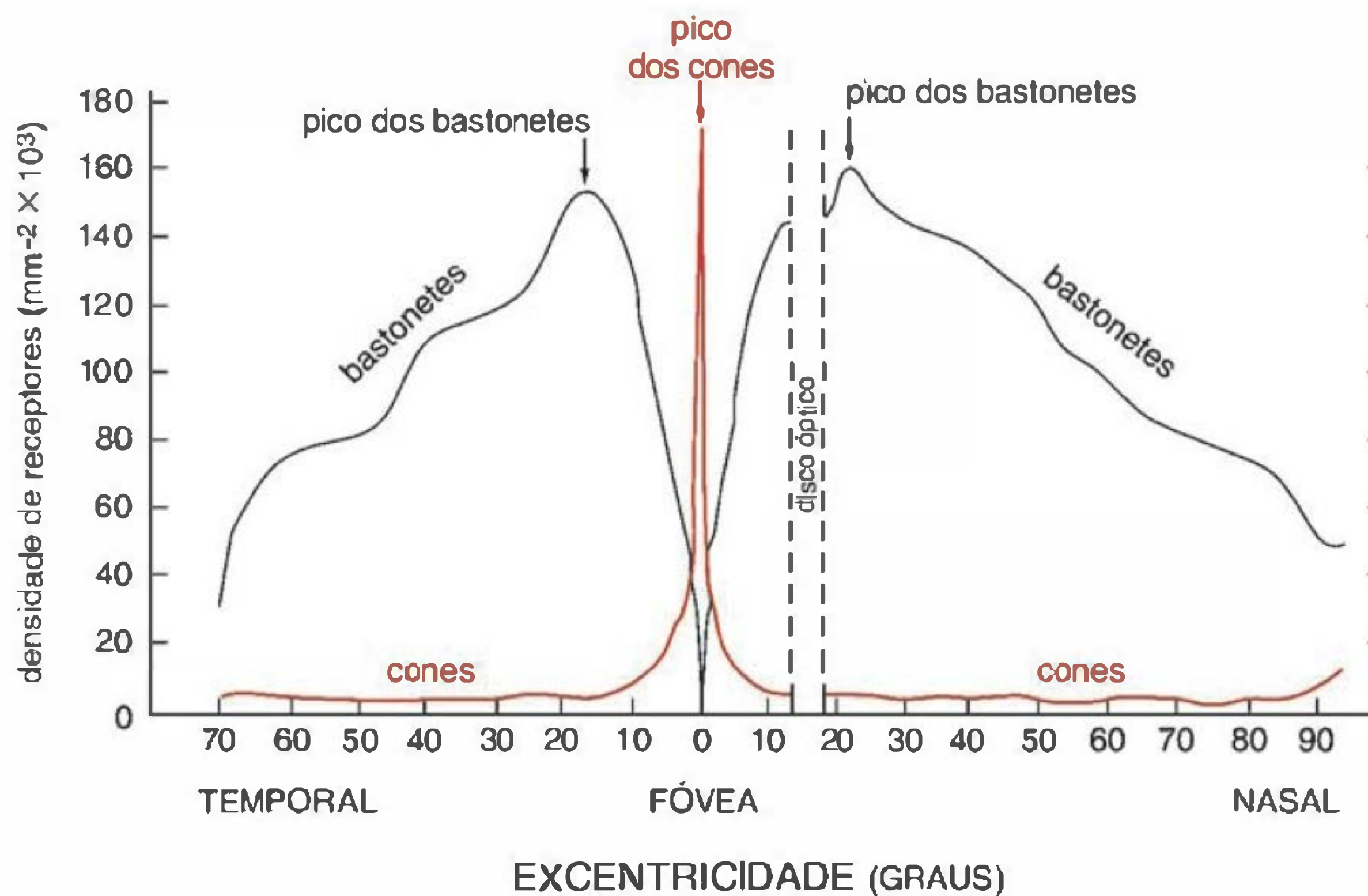


Fig. 13.9 Densidade de cones e bastonetes em função da excentricidade retiniana.

VIAS VISUAIS

Uma característica bem conhecida do sistema nervoso é a existência de vias paralelas que processam a informação neural de forma simultânea. Sinais representando cores, movimento, forma e localização, por exemplo, são processados simultaneamente em diferentes regiões do encéfalo. Esse paralelismo já começa na retina, de onde partem diferentes vias neurais com destino a diferentes alvos subcorticais.

Os axônios das células ganglionares correm ao longo da superfície interna da retina e juntam-se para formar o nervo óptico, segundo par de nervos cranianos. Em mamíferos, o nervo óptico projeta-se primariamente ao núcleo geniculado lateral (NGL), no tálamo, e daí para o córtex visual primário, no lobo occipital (Figura 13.10). Outras projeções do nervo óptico incluem a área pré-tectal do mesencéfalo, envolvida na organização de reflexos pupilares, e o colículo superior, responsável pela elaboração de uma classe de movimentos oculares. Em adição a essas projeções mesencefálicas, o nervo óptico alcança o hipotálamo, aferência essa envolvida no controle de ritmos circadianos.

Em vertebrados inferiores, os dois nervos ópticos decusam completamente projetando-se para o tálamo contralateral. Na maioria desses animais os olhos situam-se em cada lado da cabeça, com pouca superposição dos dois campos visuais. Em muitas espécies de mamíferos, por outro lado, os olhos situam-se frontalmente, e os dois campos visuais superpõem-se parcialmente. Em função desse fato, há uma decussação apenas parcial dos nervos ópticos. As fibras ipsilaterais se originam na porção temporal da retina, a qual recebe imagens presentes na porção nasal do campo visual. Esse arranjo permite que a metade direita do campo visual tenha uma representação predominante no hemisfério cerebral esquerdo, o oposto ocorrendo para a metade contralateral do campo visual. No NGL as projeções dos dois olhos permanecem segregadas em uma série de camadas antes de serem retransmitidas ao córtex

cerebral. O NGL é constituído, em primatas, por seis camadas, sendo as projeções da retina ipsilateral transmitidas às camadas 2, 3 e 5, enquanto as projeções contralaterais alcançam as camadas 1, 4 e 6. O NGL, por sua vez, envia projeções ipsilaterais para o córtex visual primário (V1), na área 17 de Brodmann, também denominado córtex estriado. Como resultado dessa projeção ordenada das aferências retinianas e talâmicas, o córtex estriado possui um mapa completo da retina, preservando aquilo que se denomina **organização retinotópica**. A fóvea, região retiniana de maior acuidade visual, ocupa uma grande parte desse mapa retinotópico, de maneira semelhante à organização de outras modalidades sensoriais em que as regiões de maior acuidade possuem uma representação cortical majoritária (por exemplo, a representação da face e das mãos no córtex somestésico).

Admitindo-se uma certa simplificação, podemos dizer que dois tipos celulares básicos constituem o córtex visual primário. As **células piramidais**, grandes e com longos espinhos dendríticos, enviam projeções glutamatérgicas excitatórias para outras regiões corticais e subcorticais. Neurônios **não piramidais** são menores e em forma de estrela. Algumas dessas células possuem inúmeros espinhos dendríticos e estabelecem sinapses glutamatérgicas excitatórias; outras não possuem espinhos dendríticos e são inibitórias, utilizando o ácido γ -aminobutírico (GABA) como neurotransmissor. Ambos os tipos de neurônios não piramidais são interneurônios que compõem a circuitaria local, não enviando projeções para estruturas externas a V1.

Uma característica fundamental do processamento realizado pelo sistema nervoso central é o paralelismo das projeções neurais onde diferentes vias e circuitos neurais compartilham, de maneira simultânea e distribuída, a responsabilidade de realizar uma dada tarefa. No caso do sistema visual, a segregação da informação inicia-se já na retina, a partir de diferentes classes de células ganglionares. Uma delas, de menor tamanho, denomina-se por isso **parvocelular** (tipo P), e responde por mais de 90% da popu-

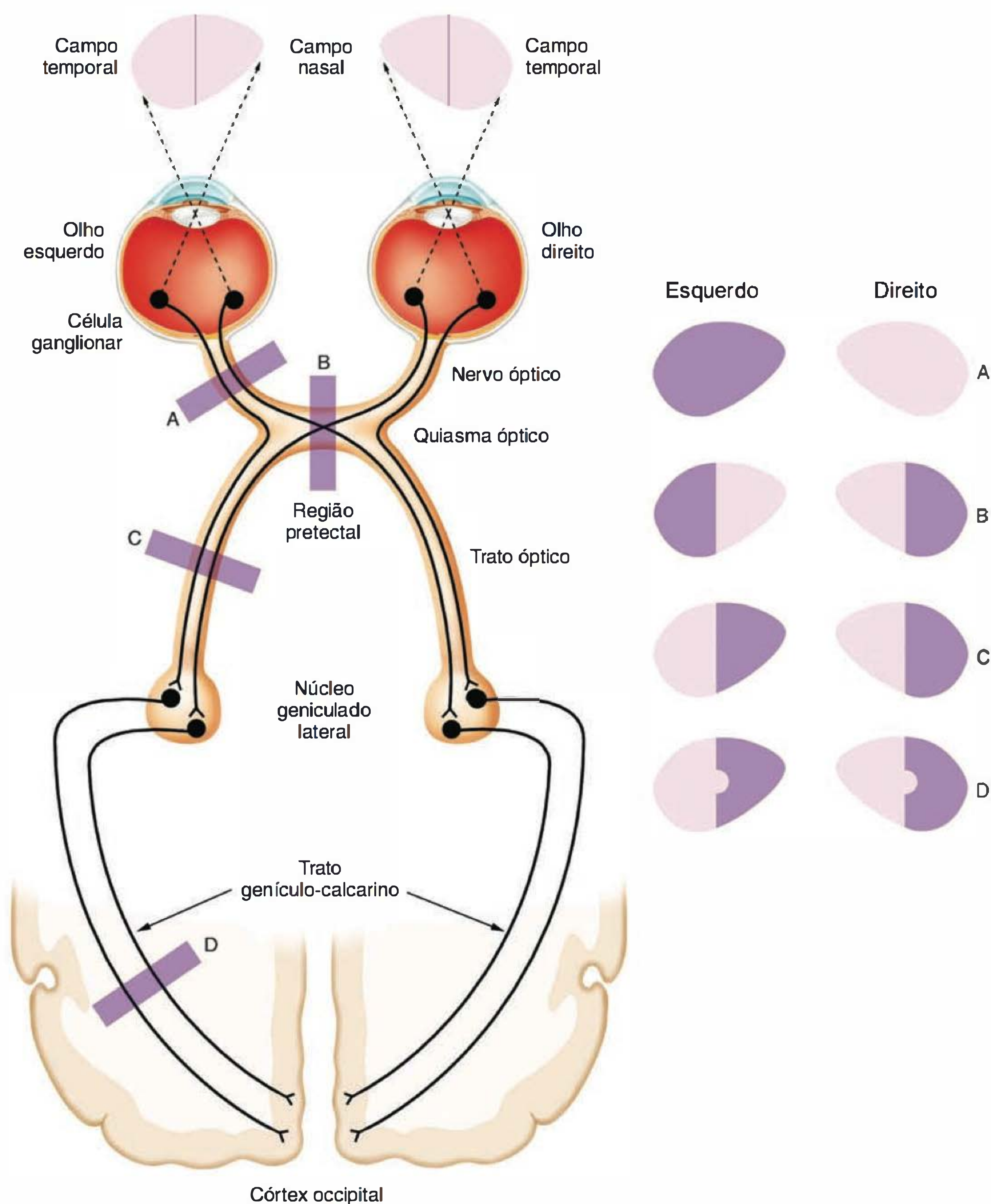


Fig. 13.10 Esquema das vias visuais. A transecção da via em diferentes pontos de seu trajeto (indicada pelas letras de A a D) causa déficits visuais mostrados no esquema dos campos visuais, à direita da figura. (Modificado de Ganong WF. *Fisiologia Médica*, 17th ed. Prentice-Hall do Brasil, 1998, p. 106, fig. 8.4.)

lação total de células ganglionares. Outra classe, composta por células ganglionares maiores, é denominada **magnocelular (tipo M)**, correspondendo, aproximadamente, a 8% da população. O restante é composto por células que não se enquadram sob esses rótulos, por isso chamadas por alguns autores de células "não-M-não-P". Esses diferentes conjuntos de células ganglionares transportam diferentes tipos de informação visual, projetando-se a diferentes regiões do núcleo geniculado lateral (NGL). As células ganglionares do tipo M projetam-se às camadas magnocelulares do NGL (camadas 1 e 2, mais ventrais). Possuem cam-

pos receptivos maiores, conduzem potenciais de ação com maior velocidade, e são mais sensíveis a estímulos de baixo contraste. Já as células P alcançam as camadas parvocelulares do NGL (camadas 3, 4, 5 e 6, mais dorsais), possuindo campos receptivos menores. Os neurônios pertencentes ao terceiro grupo de células ganglionares da retina (células não-M-não-P) projetam-se sobre neurônios do NGL que se intercalam entre as camadas magno e parvocelulares desse núcleo talâmico (essas camadas intercaladas são também denominadas "koniocelulares"). Esses conjuntos de camadas do NGL dão origem a três principais vias visuais, as vias

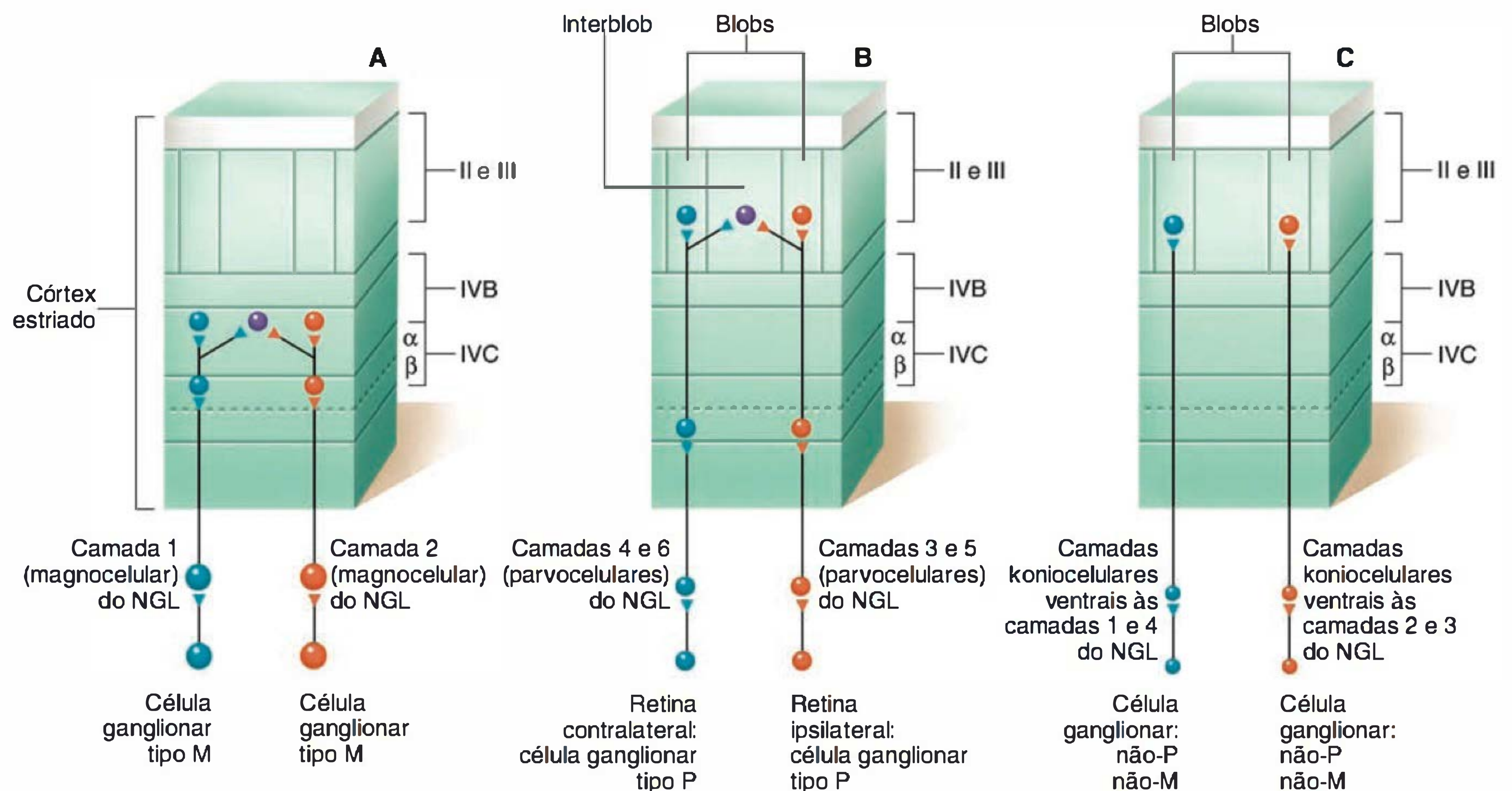


Fig. 13.11 As três vias paralelas, da retina ao córtex visual primário: **(A)** via magnocelular; **(B)** via parvocelular; **(C)** via koniocelular. (Modificado de Bear et al., 2001.)

magno, parvo e koniocelular (Figura 13.11), que alcançam o córtex visual primário (V1) por meio de projeções denominadas **genículo-corticais**. Indo além do córtex estriado, a informação visual projeta-se às áreas extra-estriadas, um conjunto de áreas onde ocorrem processamentos cada vez mais elaborados dessa informação, e que também contém representações preservadas da retina (representações retinotópicas). Existem mais de 30 representações da retina nas áreas extra-estriadas, ocupando mais da metade do córtex cerebral. Essas regiões diferem, no entanto, quanto à precisão de sua organização retinotópica e à seletividade de seus neurônios a diferentes características do estímulo visual. Por exemplo, como veremos, a área V5 está primariamente envolvida com o processamento de movimento no campo visual, enquanto a área V4 está relacionada à discriminação de cores e orientação de bordas.

Ambos os córtices visuais primário (V1) e secundário (V2) possuem subdivisões baseadas na coloração obtida pela reação histoquímica com a enzima mitocondrial **citocromo oxidase**. Em V1, as regiões densamente marcadas são chamadas de **blobs**,² exibindo um padrão pontilhado de aproximadamente 0,2 mm de diâmetro, separadas por regiões de coloração pálida denominadas **interblobs**. Em V2, as regiões mais densamente marcadas formam faixas escuras, divididas em espessas e finas, separadas por regiões não marcadas (pálidas). Em seres humanos, V1 é uma estrutura com aproximadamente 2 mm de espessura,

dividida em seis camadas celulares. A camada IV, principal alvo de projeções do NGL, é subdividida em quatro outras subcamadas: IVA, IVB, IVCα e IVCβ.

A porção superior da camada IVC (IVCα) recebe axônios da maioria das células magnocelulares do NGL, as quais compõem a **via magnocelular**. Da camada IVCα, a via magnocelular projeta-se à camada IVB, ainda em V1, e de lá às regiões de faixas escuras espessas, em V2. De V2, projeta-se, dentre outras, à área V5 (homóloga à área MT, em macacos), envolvida no processamento de movimento, relações espaciais e profundidade, além de alcançar outras áreas do córtex parietal associadas a funções visuoespaciais. Por essa razão é que se diz ser esse sistema primariamente responsável por estabelecer “**onde**” um objeto é visto (e não “**o que**” é o objeto em questão, papel de outra via visual discutida a seguir). Os neurônios da via magnocelular são, no entanto, pouco responsivos a estímulos estacionários e cromáticos.

Uma outra importante projeção genículo-cortical origina-se nas camadas parvocelulares do NGL. Denominada **via parvocelular**, projeta-se às camadas profundas de V1 (principalmente para a camada IVCβ). Trafegando pelas regiões de blobs e interblobs, ainda em V1, a via parvocelular parte para as regiões pálidas e de faixas escuras finas, em V2, alcançando finalmente, depois de outras estações sinápticas, V4 e IT (córtex temporal inferior). A via parvocelular é responsiva à orientação do estímulo, elemento essencial na percepção de forma, contribuindo também com elementos fundamentais da percepção de cores. Resume-se o papel dessa via dizendo-se que ela se relaciona com “**o que**” é visto, ou seja, a identidade de um dado objeto.

²*Blob*, do inglês, significa “bolha”, “gota”, “glóbulo”. Ao invés de uma tradução arbitrária dessa palavra, consagrada na literatura científica, optamos por utilizá-la em sua língua original.

Das células koniocelulares do NGL origina-se a **via koniocelular**, uma terceira e também importante projeção genículo-cortical. Alcançando as regiões de blobs das camadas II e III, em V1, projeta-se às faixas escuras finas de V2. A partir daí, projeta-se a V4, uma área cortical que possui muitos neurônios responsivos a estímulos cromáticos, finalmente alcançando o córtex temporal inferior (IT), uma área envolvida na percepção de cor e forma.

A segregação das vias magno, parvo e koniocelular, como acabamos de descrever, não é absoluta, sendo observadas interações e superposições funcionais entre elas em muitas instâncias ao longo do processamento visual. Essa segregação, mesmo que parcial, exemplifica de maneira muito clara o intenso processamento distribuído e paralelo executado pelo sistema nervoso. Também ilustra como informações visuais contidas em um único estímulo são primeiramente detectadas e analisadas por diferentes circuitos neurais, permitindo a posterior síntese dessa informação num ativo processo de construção perceptiva.

O sistema visual compõe-se por duas grandes vias corticais de processamento (Figura 13.12). Uma via parte do córtex estriado (V1) em direção ao lobo parietal, estando fundamentalmente vinculada ao processamento de movimento (via **dorsal**, responsável por codificar “**onde**” está um objeto, ou “**como**” responder a ele, ou seja, esta via participaria na codificação da “**ação**” que o indivíduo poderá

realizar, guiado por uma dada informação visual). Outra via, também se originando em V1, trafega ventralmente em direção ao lobo temporal, estando associada ao reconhecimento de objetos (via **ventral**, responsável por codificar “**o que**” é um objeto).

As áreas corticais que compõem as vias dorsal e ventral não se organizam em uma hierarquia estritamente serial, embora pareça existir uma progressão onde áreas sucessivas são responsáveis por representações mais complexas ou especializadas de um dado estímulo. Projeções de V1 alcançam as áreas V2 e V3, e desses córtices projetam-se, por exemplo, para as áreas MT (V5) e MST, no caso da via dorsal, ou para as áreas V4 e IT, no caso da via ventral. Desses circuitos extra-estriados, por exemplo, V4, V5 e IT (Figura 13.13), partem projeções para áreas dos lobos frontal e parietal envolvidas na alocação da atenção e no planejamento motor, e que participam decisivamente na construção da percepção visual. Essa multiplicidade de vias e áreas, operando de forma distribuída e paralela, tem sugerido dois princípios básicos para a organização do sistema visual, e muito provavelmente de outros sistemas sensoriais e mesmo motores: os princípios de **especialização funcional** e de **processamento hierárquico**. O primeiro propõe que, inicialmente, vias neurais especializadas processam informações relativas a diferentes aspectos da cena visual. O segundo princípio estabelece que a percep-

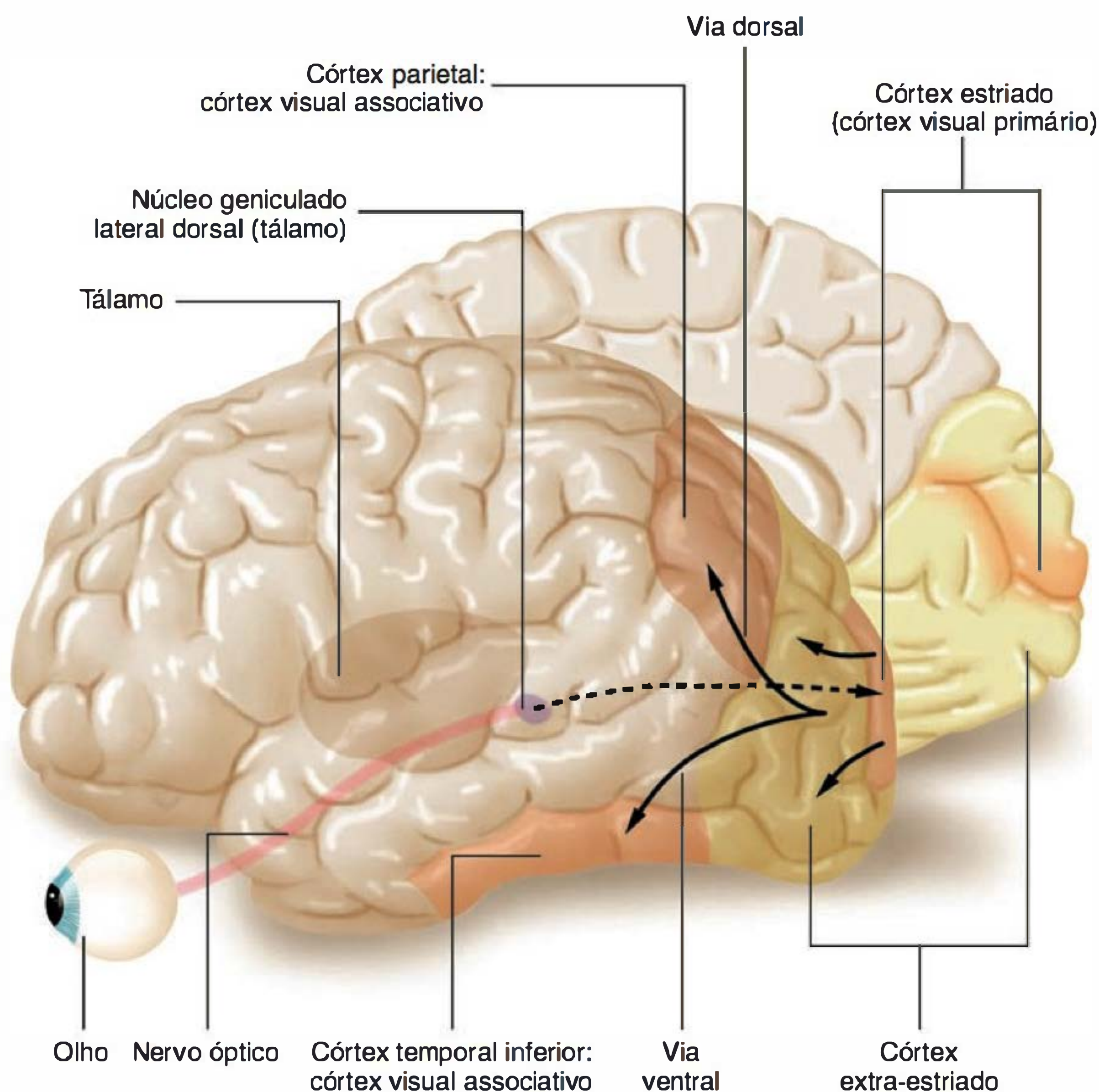


Fig. 13.12 Organização das principais vias visuais. Originando-se na retina, duas grandes vias, ventral e dorsal, divergem a partir do córtex visual primário. Essas vias não são completamente segregadas, havendo instâncias em que há possibilidade de interação. (Modificado de Shepherd, 1994.)

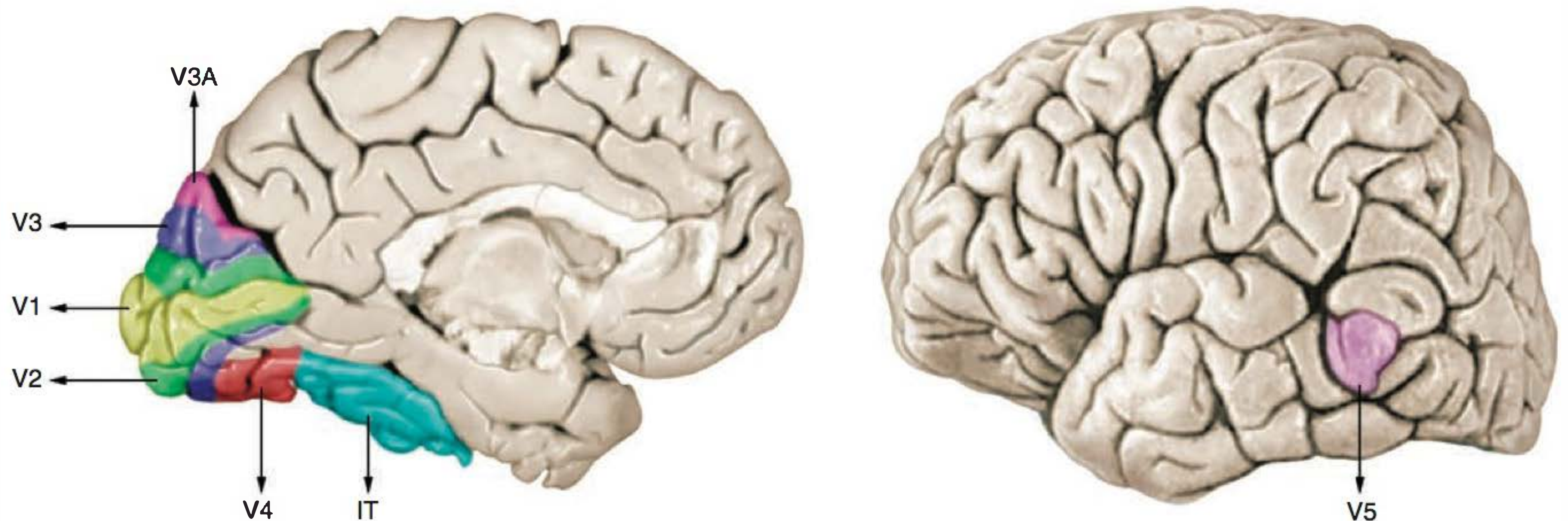


Fig. 13.13 Localização anatômica aproximada, no córtex cerebral, das principais áreas envolvidas no processamento visual. Veja, no texto, detalhes sobre o papel funcional de cada uma dessas áreas corticais. (Modificado de Zeki, 2003.)

ção visual é construída ao longo de um processo gradual no qual a informação visual vai progressivamente sendo transformada de estágios mais simples e localizados para estágios mais abstratos, completos e mesmo multimodais (ou seja, envolvendo a associação de mais de uma modalidade sensorial). Essa construção sequencial e hierárquica da construção visual corre por uma estrada de mão dupla: tão importantes quanto as rotas ascendentes de informação (por exemplo, retina → NGL → V1 → V2 → ... → V5) são as vias de retroalimentação, que partem de áreas hierarquicamente superiores, localizadas, por exemplo, nos córtices parietal e temporal, e se projetam de volta a áreas visuais primárias e secundárias, onde os primeiros estágios de processamento visual poderão ser modulados a partir do processamento já realizado em áreas associativas.

Algumas características funcionais das áreas visuais estriadas e extra-estriadas serão apresentadas a seguir, onde serão discutidos os aspectos fundamentais envolvidos no processamento visual de forma, cor e movimento.

PROCESSAMENTO VISUAL DE FORMA

Nos anos 1960, David Hubel e Torsten Wiesel abordaram o problema da percepção de forma e movimento por meio do estudo eletrofisiológico de neurônios visuais de primatas. Um dos principais achados desses pesquisadores foi a observação de que, ao contrário de neurônios retinianos e talâmicos, a maioria dos neurônios corticais visuais não responde intensamente a estímulos luminosos circulares projetados na retina. Células na maior parte de V1 respondem melhor a estímulos lineares, tais como linhas e barras. Por meio do registro eletrofisiológico dessas células, e baseando-se em suas respostas a estímulos lineares, esses autores classificaram as células corticais em dois grupos principais: **simples** e **complexas**. Acredita-se que as células simples recebam suas aferências de um subgrupo de células corticais estreladas, convergindo, por sua vez, sobre as células complexas.

As células corticais simples são **neurônios piramidais**, e possuem campos receptivos organizados de uma maneira mais elaborada que aqueles associados aos neurônios reti-

nianos e talâmicos, que apresentam campos receptivos circulares. Os campos receptivos das células simples são maiores e alongados, onde uma região linear central excitatória (ou inibitória) é flanqueada por regiões paralelas inibitórias (ou excitatórias). Exatamente por essa organização linear, esses campos receptivos possuem uma dada orientação, de tal forma que um estímulo visual vai produzir a máxima excitação (ou máxima inibição) se obedecer a duas condições: primeiramente, se preencher a porção central do campo receptivo, mas sem se estender às porções laterais antagônicas; em segundo lugar, se estiver posicionado na mesma orientação do campo receptivo em questão. A Figura 13.14A ilustra o processo pelo qual os campos receptivos circulares de neurônios talâmicos podem dar origem a campos receptivos lineares apresentados pelas células corticais simples. Ilustra também a resposta desse campo receptivo linear a estímulos também lineares, mas com diferentes orientações no espaço (Figura 13.14B). Diferentes células corticais que recebem projeções da mesma região da retina possuem campos receptivos lineares que diferem entre si em relação a sua orientação. Dessa forma, todos os eixos de orientação podem ser representados em cada uma das regiões retinianas.

As células corticais complexas, também piramidais, possuem campos receptivos igualmente lineares e com um eixo definido de orientação. Esses campos receptivos são, no entanto, maiores que os observados para as células simples, e não apresentam regiões excitatórias e inibitórias claramente definidas. Dessa forma, a posição exata do estímulo no interior do campo receptivo tem um peso menor, em comparação à organização dos campos receptivos das células simples. A Figura 13.14C ilustra como as respostas de células simples participam na elaboração das propriedades do campo receptivo de uma célula complexa.

Podemos agora discutir, em conjunto, a função das células simples e complexas, buscando um entendimento de seus papéis na percepção da forma. Essas células, como vimos, não respondem a pequenos estímulos circulares, mas sim a estímulos lineares com uma orientação específica. São, portanto, apropriadas para a detecção de bordas, ou seja, dos limites que definem uma dada imagem visual.

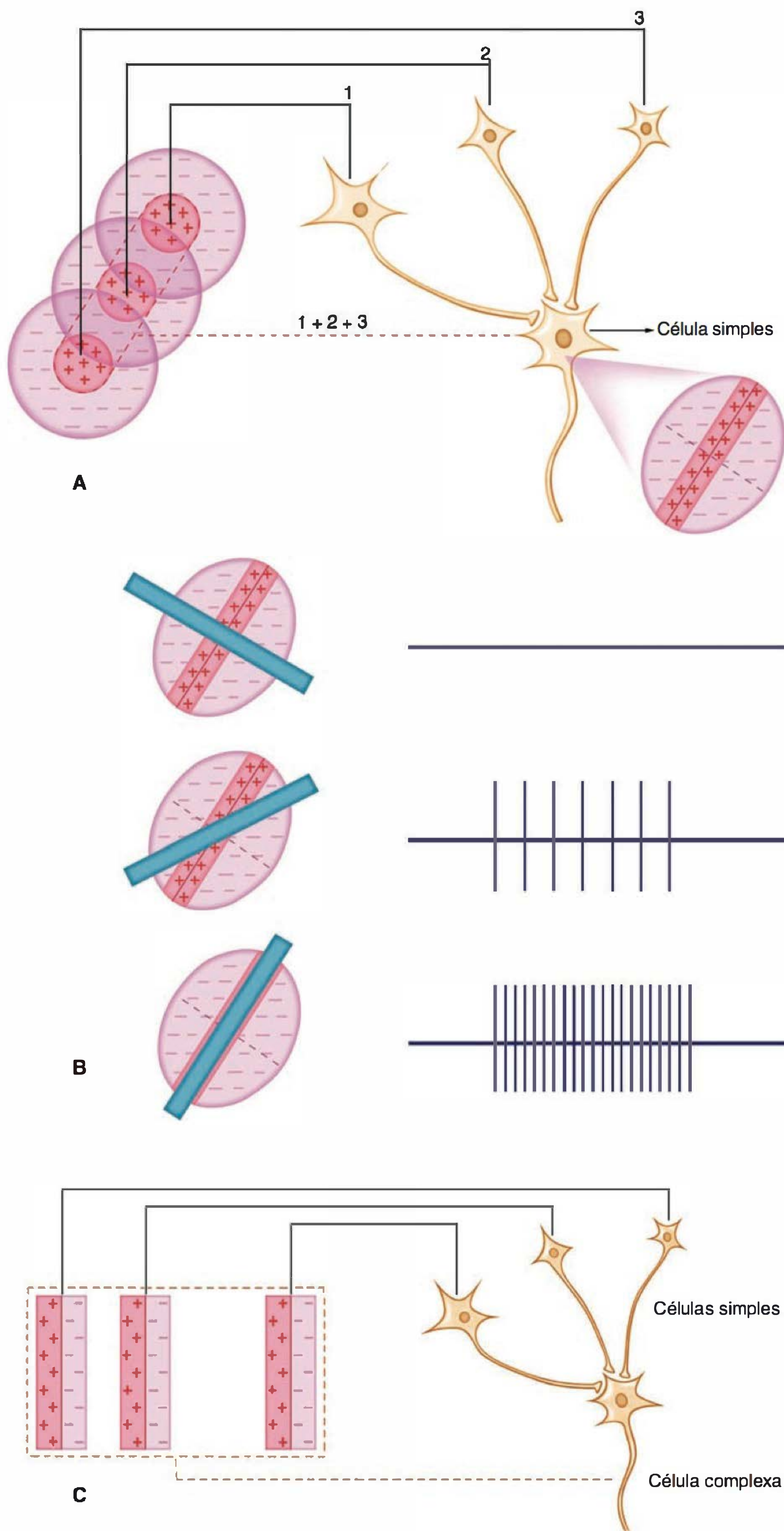


Fig. 13.14 Organização dos campos receptivos de células simples e complexas do córtex visual primário. **(A)** Podemos observar que a reunião de campos receptivos circulares de neurônios talâmicos pode construir um campo receptivo linear típico de uma célula simples, exibindo uma área central excitatória flanqueada por áreas inibitórias. **(B)** A geometria do campo receptivo exibido pela célula simples conduz a uma natural seletividade para a orientação de um estímulo: dependendo da orientação do estímulo em relação ao campo receptivo (esquerda), a célula simples poderá apresentar uma descarga de potenciais de ação com maior ou menor frequência (direita). **(C)** Construção do campo receptivo de uma célula complexa a partir da combinação dos campos receptivos de células simples. (Modificado de Kandel et al., 2002.)

A detecção dos limites, ou bordas, de uma imagem é o primeiro passo, e talvez o mais fundamental, na percepção de sua forma. Considere o exemplo apresentado a seguir. Um quadrado negro, sobre um fundo branco, é apresentado a um indivíduo. As bordas definidas pelas fronteiras entre o quadrado e o fundo vão excitar conjuntos de células simples, cada um desses conjuntos associado à orientação e à localização no campo visual de cada borda, respectivamente. Células complexas, com a mesma orientação, serão também conseqüentemente ativadas. Se o indivíduo mover ligeiramente seus olhos, o quadrado aparentemente se moverá em relação ao fundo, e também sua imagem se moverá sobre a retina. Outro conjunto de células simples será ativado, já que a ativação dessas células depende da exata localização do estímulo. No entanto, a posição exata no campo visual tem, como vimos, um peso menor na ativação das células complexas, e para pequenos deslocamentos a mesma população de células complexas continuará ativada. Esse mecanismo é denominado **invariância de posição**, e decorre das características dos campos receptivos das células complexas, os quais são grandes e não possuem regiões excitatórias e inibitórias claramente delimitadas.

As células simples e complexas são, portanto, responsivas a contornos, bordas e contrastes de um objeto, mas não às características ópticas do interior da imagem ou do fundo. Na verdade, a constância das características do interior da imagem e de seu fundo não possui informação

visual. As informações essenciais e que são utilizadas pelo sistema visual encontram-se, fundamentalmente, nas fronteiras que separam duas imagens. A percepção que temos do interior de uma imagem uniforme depende da ativação de neurônios em cujos campos receptivos projetam-se as bordas da imagem, e da ausência de ativação de neurônios cujos campos receptivos sinalizam o interior da mesma, processo denominado **preenchimento**. A ativação desses últimos indicaria a presença de contraste entre duas regiões no interior da imagem, ou seja, uma outra borda, supostamente inexistente nesse exemplo. Em outras palavras, a percepção que temos de uma imagem uniforme, independentemente da cor que possui, não se origina daquelas células cujos campos receptivos estão associados ao interior da imagem. A informação contida nas bordas e contornos é a única coisa que precisamos saber. Esse mecanismo garante uma enorme economia para o sistema visual, o qual deve processar a informação contida nas bordas de uma imagem, e simplesmente preencher, com a informação obtida, a superfície uniforme do interior, quando destituída de qualquer textura ou contraste.

Indo além do córtex estriado (V1), uma das mais estudadas áreas extra-estriadas é a área V4, pertencente à via ventral. A área V4 recebe projeções das regiões de blobs e interblobs do córtex estriado por intermédio das correspondentes regiões de V2. Como uma regra geral que vale para muitas das outras vias sensoriais, os campos receptivos vão aumentando em tamanho à medida que a via ascende

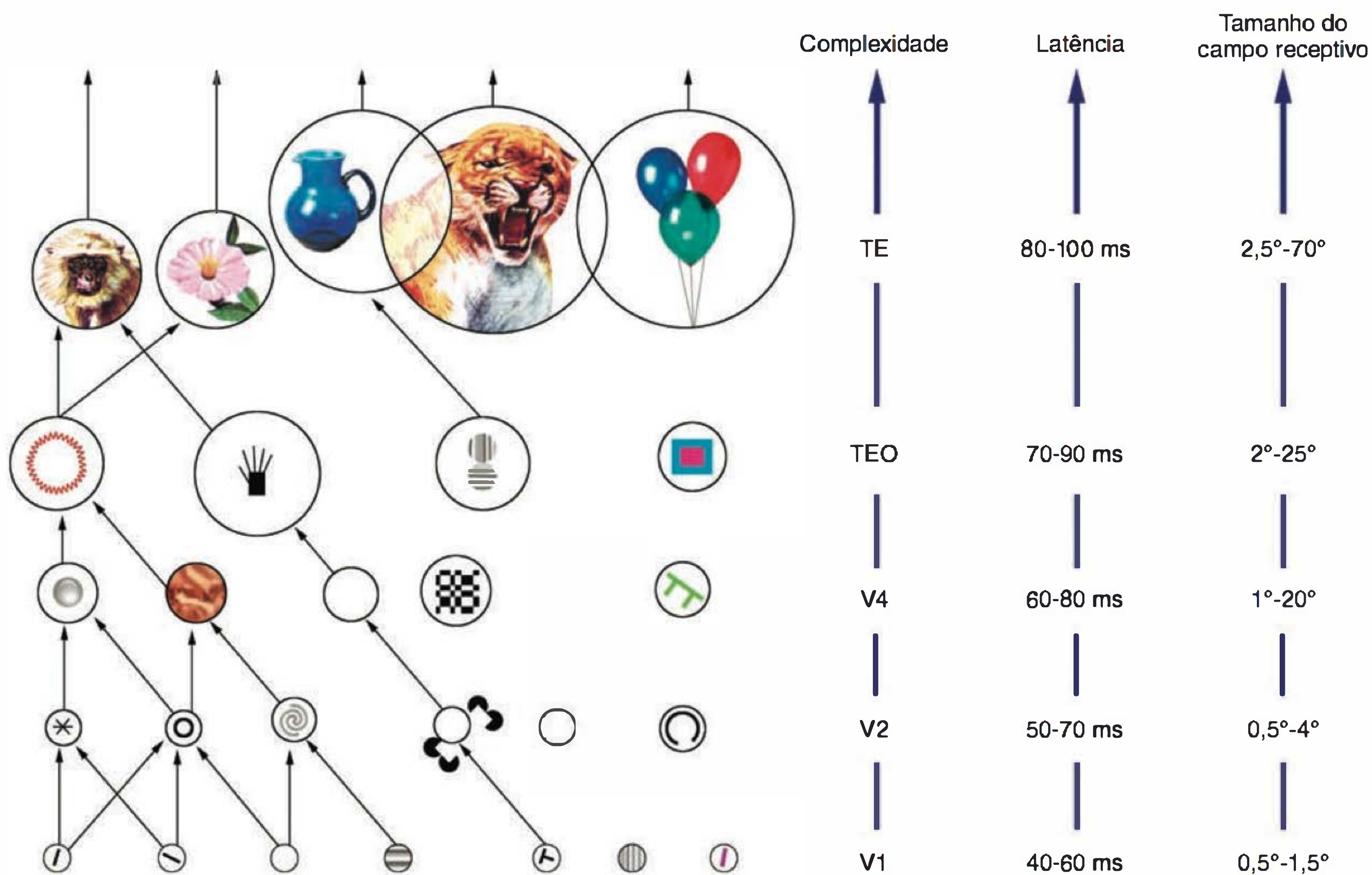


Fig. 13.15 Concepção esquemática dos estágios envolvidos na percepção de forma. Vemos que, a partir da simples detecção de bordas por neurônios de V1, aspectos cada vez mais complexos vão sendo construídos ao longo das vias visuais, terminando por gerar um percepto unitário e complexo, tal como objetos e faces. Podemos observar que, ao longo desse processo, os campos receptivos tendem a se tornar maiores, e as latências de ativação mais longas. (Modificado de Rousselet et al., 2004.)

em hierarquia (por exemplo, $V1 \rightarrow V2 \rightarrow V4$). A área V4 parece ser um elo muito importante nas vias visuais que conduzem à percepção de forma e cor. Seguindo pela via ventral, além de V4, encontramos neurônios com campos receptivos ainda maiores e mais complexos (Figura 13.15). Uma das principais aferências de V4 é uma região do lobo temporal inferior conhecida como área IT (alguns autores subdividem a área IT em áreas TE, porção localizada mais anteriormente, e TEO, mais posterior). Neurônios na área IT são responsivos a diferentes padrões de cores e de formas abstratas, sendo alguns particularmente responsivos a imagens de faces. Circuitos dedicados à percepção de faces podem fornecer o substrato fisiológico para patologias em que, depois de um acidente vascular encefálico, por exemplo, a lesão de certas áreas extra-estriadas conduz a uma deficiência seletiva em reconhecer faces, mesmo de pessoas familiares (déficit neurológico conhecido como “prosopagnosia”).

PROCESSAMENTO VISUAL DE CORES

Como mencionamos no início deste capítulo, uma onda eletromagnética é caracterizada por sua amplitude e por sua frequência (ou, de maneira equivalente, seu comprimento de onda). A amplitude de uma onda eletromagnética, na faixa da luz visível, está associada à nossa percepção de intensidade luminosa. Mas analogamente à percepção auditiva, podemos também discriminar diferentes comprimentos de onda da luz visível. Aquilo que chamamos de **percepção de cores** está intimamente relacionado à capacidade de distinguirmos radiações eletromagnéticas que diferem apenas pelo seu comprimento de onda, e não por qualquer outra característica ondulatória. Não é difícil imaginarmos alguns exemplos que pudessem ilustrar a importância adaptativa que a discriminação de cores deve ter tido ao longo do processo evolutivo. A diferenciação entre alimentos nutritivos e venenosos, o reconhecimento

preciso de presas e predadores, e a atração por parceiros no acasalamento são alguns dos exemplos mais óbvios, e certamente devem ter contribuído como fatores na pressão evolutiva sobre o desenvolvimento da percepção cromática.

No entanto, a composição espectral da luz refletida por um objeto não é determinada apenas por sua cor, mas também pela composição espectral da luz ambiente. Nosso sistema visual é sensível a comprimentos de onda situados, aproximadamente, entre 400 e 800 nm. Nessa faixa, a cor de uma luz varia do azul (comprimentos de onda mais curtos), passando pelo verde e chegando ao vermelho (comprimentos mais longos). No início do século passado, Thomas Young propôs que a visão de cores pudesse ser baseada na existência de três classes de fotorreceptores, cada uma responsiva a um diferente comprimento de onda. Nos anos 60 o espectro de absorção de pigmentos visuais contidos nos cones pôde ser determinado experimentalmente. Por espectro de absorção de um pigmento entendemos a intensidade de luz que ele absorve em função do comprimento de onda da luz incidente. Essas medidas confirmaram a existência de três classes distintas de fotorreceptores (cones), sendo que um único cone contém apenas um dentre três tipos de pigmentos distintos quanto ao seu espectro de absorção (Figura 13.16).

Quando um cone absorve um fóton,³ exibe uma resposta elétrica que possui sempre as mesmas características, independentemente do comprimento de onda do fóton incidente. A resposta elétrica é a mesma, pois depende da isomerização do retinal, que é uma alteração molecular que ou ocorre (se um fóton é absorvido) ou não ocorre (se não ocorrer absorção do fóton). Ou seja, a resposta de um cone não possui qualquer tipo de gradação que seja função do comprimento de onda do fóton que deflagra aquela resposta. O que define a resposta de um cone, em diferentes faixas do espectro, é a **probabilidade** de os pigmentos absorverem um fóton com aquele dado comprimento de onda.

É possível entendermos agora a razão pela qual não poderíamos ter visão de cores se dispuséssemos de apenas uma classe de fotorreceptores. Pelo menos duas classes de fotorreceptores, diferindo quanto à sua sensibilidade espectral, são necessárias para que tenhamos a capacidade de distinguir cores distintas. Suponha que dispuséssemos de apenas uma classe de fotorreceptores, constituída, por exemplo, de cones mais sensíveis ao vermelho. Como mencionamos antes, a sensibilidade espectral desses cones, apresentada na Figura 13.16, representa a probabilidade de absorver um fóton naquela região do espectro. Mas se aumentarmos o número de fótons que incide sobre um

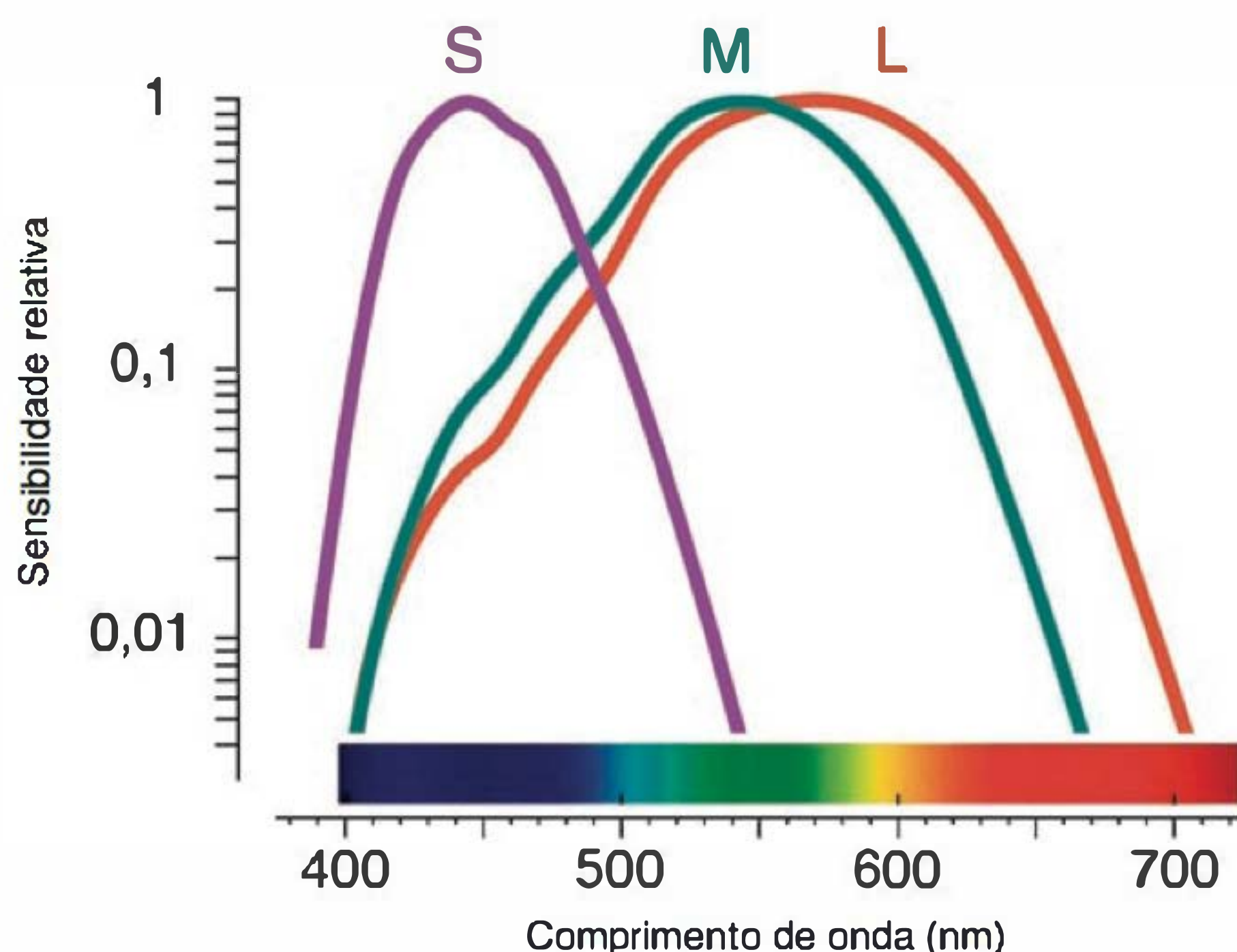


Fig. 13.16 A sensibilidade relativa dos cones dos tipos L, M e S, sensíveis a comprimentos de onda longo, médio e curto, respectivamente, comumente também designados, de forma um tanto incorreta, cones “vermelhos”, “verdes” e “azuis”.

³Na verdade, estamos aqui discutindo a interação da luz com fotorreceptores em termos da teoria corpuscular da luz, já que estamos falando de “fótons”, em oposição aos conceitos eletromagnéticos que vínhamos utilizando até agora. Essa dualidade partícula-onda é uma das questões centrais da Física, ainda não resolvida de maneira satisfatória, e da qual não nos ocuparemos. É suficiente dizer que a luz, ou qualquer radiação eletromagnética, comporta-se, em certas circunstâncias, como se fosse composta de partículas (os conhecidos “fótons”). Em contrapartida, aquilo que concebemos como “partícula” pode também se comportar como uma onda típica, sendo o microscópio eletrônico uma aplicação prática e bem conhecida de um genuíno comportamento ondulatório exibido por elétrons.

cone por unidade de tempo, mesmo com uma probabilidade baixa de absorvê-los, o número absoluto de fótons absorvidos por unidade de tempo poderá ser grande, e conseqüentemente será grande a atividade daquele cone. Ou seja, o sistema visual não teria como distinguir entre essas duas possíveis situações: (a) um conjunto de cones sensíveis ao vermelho, sendo iluminado por luz vermelha de baixa intensidade (fato compensado pela alta probabilidade de absorção de fótons nesse comprimento de onda); ou (b) um conjunto de cones sensíveis ao vermelho, sendo iluminado por luz azul de alta intensidade, compensando assim a baixa probabilidade de os cones absorverem fótons nesse comprimento de onda. A descarga das células ganglionares em resposta à ativação desses cones seria a mesma em ambas as situações descritas, sem que houvesse possibilidade de distinção entre o estímulo azul e o vermelho. Tal ambigüidade seria minimizada em um sistema dicromático e totalmente abolida em um sistema tricromático, que são sistemas que se baseiam, respectivamente, em duas e três classes de fotorreceptores distintos quanto à sua sensibilidade espectral (Figura 13.17).

Em um ambiente pouco iluminado, a visão depende basicamente da atividade dos bastonetes, já que os cones

exigem maiores intensidades luminosas para o seu funcionamento adequado. Nessas circunstâncias, portanto, a visão é acromática, não por depender particularmente dos bastonetes, mas por depender de uma única classe de fotorreceptores. A visão de cores possui ainda outras limitações, não sendo muito útil na discriminação de detalhes visuais finos. Por exemplo, a fovéola (a região mais central da fóvea, com 0,5° de diâmetro), onde observamos a máxima acuidade visual, é destituída de cones sensíveis a comprimentos de ondas curtos (cones S ou "azuis"). Uma possível razão para a ausência de cones "azuis" na fovéola é a minimização da aberração cromática, que consiste na impossibilidade de um sistema óptico focalizar, simultaneamente, os raios de luz com comprimento de onda mais longo (verdes e vermelhos) e com comprimento de onda curto (azuis) sobre um mesmo plano focal. A organização dicromática da fóvea torna a visão de cores menos eficiente como um critério para a discriminação espacial mais fina.

Embora a teoria tricromática possa explicar a maior parte das características da visão de cores, o sistema visual se organiza de uma maneira um pouco mais complexa. Como vimos anteriormente, células ganglionares na retina, e também neurônios do NGL, possuem campos receptivos

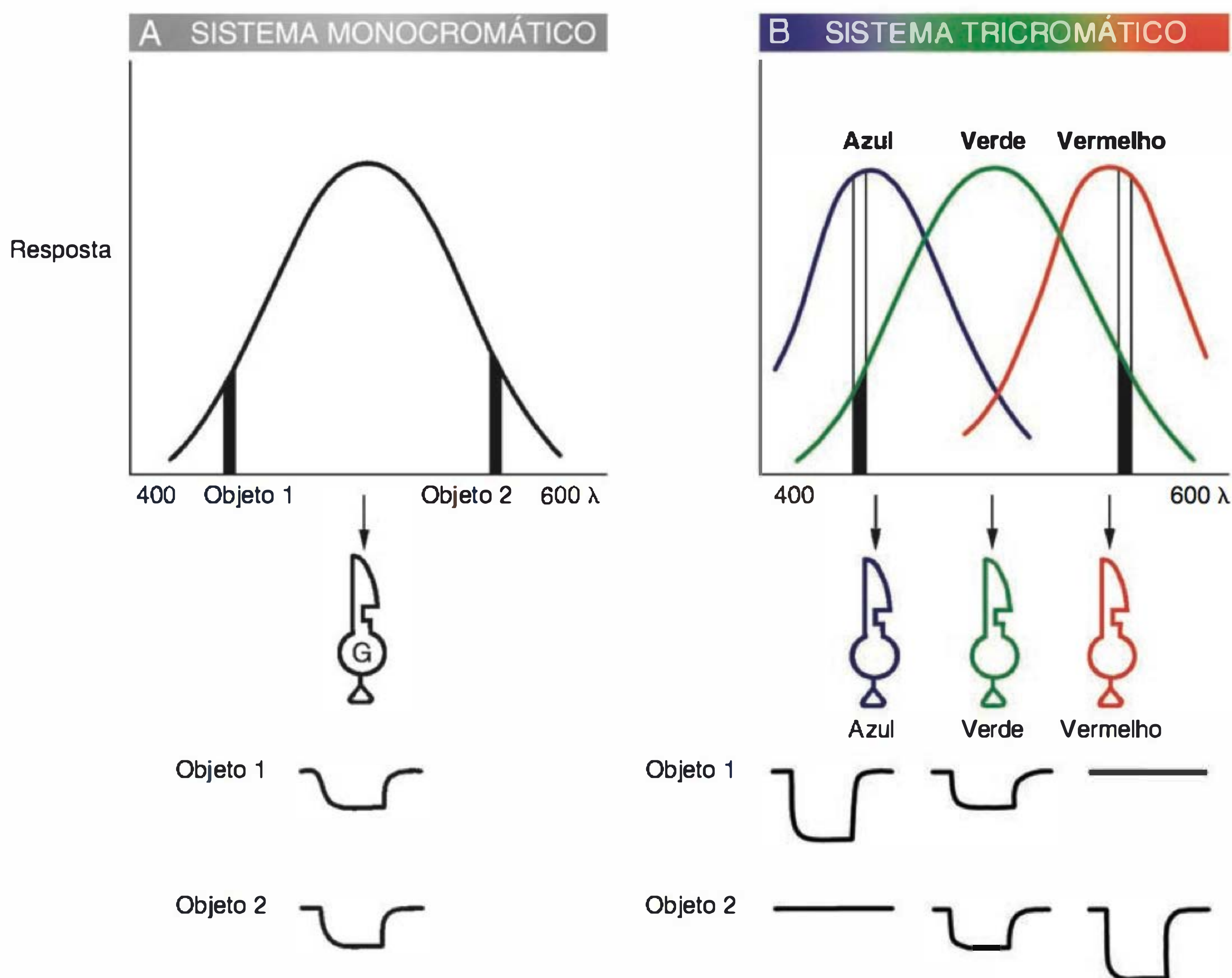


Fig. 13.17 Esquema ilustrando a detecção de estímulos com diferentes comprimentos de onda por dois sistemas, um monocromático e outro tricromático. No sistema monocromático, os dois estímulos produzem uma resposta similar nos fotorreceptores. Já em um sistema tricromático, com fotorreceptores distintos quanto à sua sensibilidade espectral, as respostas serão diferenciadas. O estímulo apresentando o menor comprimento de onda estimula intensamente os cones "azuis", moderadamente os cones "verdes", sendo nula a resposta dos cones "vermelhos". O oposto ocorre para o estímulo com comprimento de onda mais longo. Por meio dessas respostas diferenciadas, o sistema visual é capaz de perceber esses estímulos como diferentes (atribuindo-lhes cores), mesmo que a intensidade luminosa de ambos seja a mesma. (Modificado de Shepherd, 1994.)

que se organizam em regiões circulares contendo um centro e uma periferia que se antagonizam mutuamente. Um subconjunto dessas células codifica informação relativa à intensidade luminosa (luminância), sendo que luz branca incidindo no centro do campo receptivo excita (ou inibe) a célula, enquanto a incidência de luz na periferia causa um efeito contrário. Essas células respondem, portanto, à diferença de luminâncias (contraste), o que já representa uma importante contribuição para a percepção final de cor. Essa via, codificando o contraste sem discriminação cromática, origina-se nas células ganglionares magnocelulares da retina, como vimos anteriormente, e recebe a contribuição simultânea e aditiva da atividade gerada em cones L (vermelhos) e M (verdes). Uma outra via, que se origina nas células ganglionares parvocelulares, exibe campos receptivos apresentando **oponência cromática** verde-vermelho, ou seja, as células ganglionares parvocelulares que dão origem a essa via são excitadas por cones L (vermelhos) e inibidas por cones M (verdes) ou, ao contrário, excitadas por cones M (verdes) e inibidas por cones L (vermelhos). Portanto, essa via realiza uma discriminação cromática entre os comprimentos de onda longo (vermelho) e médio (verde). Já a informação originada em cones S (azuis) é transmitida por uma terceira via (a via koniocelular), cujos campos receptivos apresentam otonência cromática do tipo azul-amarelo, em que a aferência de cones S (azuis) se opõe às aferências combinadas dos cones L e M (vermelhos e verdes). Essa via, portanto, realiza uma discriminação cromática entre comprimentos de onda curtos (azul) e a soma dos comprimentos médios (verde) e longos (vermelho), combinação que resulta em amarelo.

Vemos, portanto, que a percepção de cores é provavelmente dependente das três vias originadas na retina (magno, parvo e koniocelular), as quais diferem não só por suas características cromáticas (sensibilidade aos diferentes comprimentos de onda) mas, também, por seus substratos morfofuncionais (por exemplo, a organização de seus campos receptivos, a sua resolução espacial, ou ainda os alvos corticais a que se destinam). Uma rara patologia, conhecida como “acromatopsia”, consiste na perda parcial ou total da visão de cores, mas sem o comprometimento dos estágios iniciais do processamento cromático, como os que têm lugar na retina, NGL ou V1. Essa síndrome, frequentemente associada também a déficits na percepção de forma, indica haver circuitos dedicados ao processamento cromático ao longo da via ventral. Embora ainda sob intenso debate, alguns autores indicam a área V4, a qual possui neurônios responsivos tanto à orientação espacial quanto ao conteúdo cromático de estímulos visuais, como a principal área cortical responsável pela percepção visual de cores.

PROCESSAMENTO VISUAL DE MOVIMENTO

A detecção de movimento é um aspecto tão importante do comportamento adaptativo da maioria dos animais que muitas espécies são incapazes de responder a objetos que não se movem. Um movimento no campo visual pode ser detectado por meio da comparação entre as posições, em diferentes instantes, de uma mesma imagem projetada sobre a retina. A principal origem da informação sobre movimentos no campo visual é o conjunto de células ganglionares magnocelulares da retina. As projeções dessas células,

retransmitidas pelas camadas magnocelulares do NGL, alcançam as camadas corticais de V1, onde são processadas por células simples e complexas que respondem seletivamente à direção de um movimento. O processamento dessas células é adicionalmente elaborado em áreas extraestriadas localizadas no lobo temporal (V5), e então transmitidas a áreas visuomotoras do lobo parietal, onde o padrão de descarga dos neurônios ali presentes codifica a direção e a velocidade de objetos em movimento no campo visual.

A área V5 contém neurônios que apresentam uma forte seletividade direcional para estímulos em movimento, o que não se observa em áreas mais iniciais da via dorsal ou em qualquer parte da via ventral. Analogamente ao que observamos em outras áreas extra-estriadas, os neurônios de V5 possuem campos receptivos maiores, em comparação aos campos receptivos de neurônios localizados mais precocemente na via dorsal. Em V5 observamos uma organização colunar onde as colunas se arranjam de acordo com a seletividade direcional dos neurônios, analogamente à seletividade de orientação observada em V1. Indo além de V5 (MT), circuitos localizados em áreas parietais (MST) são seletivos a movimentos lineares, circulares e radiais. Além disso, alguns estudos, tanto em humanos quanto em primatas não-humanos, têm demonstrado que lesões em algumas áreas extra-estriadas específicas podem conduzir a déficits seletivos de percepção de movimento. Um famoso caso clínico descreve a incapacidade de uma paciente que, tendo sofrido uma lesão bilateral de áreas do lobo occipital, era incapaz de perceber o café jorrando do bule para a xícara, até se dar conta de que o líquido já transbordara. Ao andar nas ruas, ela não percebia o movimento dos carros, reconhecendo seu deslocamento apenas como uma sequência de quadros instantâneos e estáticos.

ORGANIZAÇÃO COLUNAR DO CÓRTEX VISUAL

Como vimos, os neurônios do córtex visual primário são responsivos a estímulos com uma posição e uma orientação específicas no campo visual. Células com propriedades semelhantes são agrupadas em colunas, com diâmetro entre 30 e 100 μm , que se orientam da superfície pial à substância branca e contêm as seis camadas corticais. Neurônios em uma mesma coluna respondem ao mesmo eixo de orientação de um estímulo. Em áreas corticais extra-estriadas, neurônios responsivos a formas complexas ou movimento também se agrupam em colunas funcionais. Em V1, colunas adjacentes exibem um desvio sistemático no eixo de orientação que as caracteriza, com uma variação de aproximadamente 10° de uma coluna a outra. As colunas são regularmente interrompidas pelas regiões dos blobs, as quais são relacionadas ao processamento de cor e não são sensíveis a um eixo preferencial de orientação. Além desses, o córtex estriado possui um terceiro componente, onde colunas caracterizadas por uma dominância ocular estão envolvidas na visão binocular, importante para a percepção de profundidade. Cada coluna de dominância ocular recebe aferências de um ou outro olho, sendo que colunas para o olho esquerdo e direito alternam-se regularmente. Um par de sequências completas de colunas de orientação (cobrindo os 360°), onde cada sequência é composta por colunas de dominância ocular representando

um diferente olho, contendo ainda um conjunto de blobs, ocupa uma área de aproximadamente 1 mm^2 , e denomina-se **hipercoluna**. As hipercolunas repetem-se regularmente sobre a superfície do córtex visual primário, e representam o módulo neural básico necessário para analisar um ponto da retina.

As colunas do córtex visual primário comunicam-se entre si por meio de conexões horizontais existentes em cada camada. Assim, células em diferentes colunas, pertencentes a hipercolunas contíguas, mas caracterizadas pelo mesmo eixo de orientação, podem ser ativadas simultaneamente por estímulos com uma dada orientação e direção de movimento. O mesmo acontece para células responsivas

a cores, pertencentes a blobs com características similares. Essas conexões integram, portanto, a informação visual distribuída por vários milímetros da superfície cortical.

LEITURA ADICIONAL

1. Connors BW, Bear MF, Paradiso MA. *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
2. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Princípios da Neurociência*. São Paulo: Manole, 2002.
3. Palmer SE. *Vision Science*. Cambridge: The MIT Press, 1999.
4. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, MacNamara JO, Williams SM. *Neurociências*. Porto Alegre: Artmed, 2005.

CAPÍTULO 14

AUDIÇÃO

Ronald Ranvaud

Fisiologia da audição

- Estímulos sonoros
- Oscilações e ressonância
- Oscilações e propagação
- Ondas sonoras
- Tons puros: uma única frequência
- Sons complexos: frequências discretas
- Sons complexos: faixas de frequências
- Reflexões, difração e interferência
- Percepção auditiva

Bases físicas e fisiológicas da percepção auditiva

- Intensidade
- Altura e timbre
- Sensibilidade auditiva
- Localização

Orelhas externa, média e interna: recepção, transdução e codificação dos sons

- Vias auditivas: organização anatômica e funcional
- Organização tonotópica das vias auditivas
- Comparação dos sinais gerados nas duas orelhas
- Controle eferente da audição

Integração central da percepção auditiva

- Comunicação verbal
-

FISIOLOGIA DA AUDIÇÃO

A **audição** é o sentido que nos permite detectar vibrações mecânicas presentes no meio ambiente. Essas vibrações são oscilações de pressão, ou seja, são um estímulo mecânico que, ao atingir nossas orelhas, desencadeiam uma série de fenômenos físicos e biológicos que geram nossa percepção de sons.

Oscilações na pressão atmosférica são produzidas por eventos que causam localmente compressão ou rarefação no ar. Nem todos os eventos geram vibrações atmosféricas que podemos ouvir. Se as vibrações no ar forem demasiadamente delicadas, nosso sistema auditivo não é suficientemente sensível para detectá-las. Se forem demasiadamente fortes, podem causar sensações dolorosas, podendo, even-

tualmente, lesar o sistema auditivo. Também, se as oscilações de pressão no ar forem muito lentas, com menos de 20 ciclos por segundo, ou muito rápidas, com mais de 20.000 ciclos por segundo, nosso sistema auditivo não é capaz de detectá-las. É importante, portanto, distinguir claramente entre os diferentes significados da palavra “som” na linguagem comum: ela pode referir-se ao fenômeno físico, de vibrações no ar, ou ao fenômeno biológico, de percepção auditiva.

Uma característica interessante da percepção auditiva é que ela complementa, de várias formas, a visão: no escuro, dependemos da audição para percebermos os eventos ao nosso redor, e é possível ouvir barulhos que se originam atrás de obstáculos que impedem a visão. Para algumas espécies, como morcegos e golfinhos, a audição, em conjunto com a emissão ativa de sinais sonoros muito particulares, chega até a substituir a visão para a localização de objetos no ambiente.

Com o desenvolvimento da música e da linguagem falada, a audição adquiriu especial importância na evolução de seres humanos, tendo papel fundamental no estabelecimento de tradições culturais e, mais geralmente, na organização altamente social da nossa espécie.

Estímulos sonoros

Para compreender a fisiologia da audição é indispensável entender alguns aspectos básicos da natureza física de estímulos sonoros. Como é que o som se propaga do local onde se origina até atingir nossas orelhas, mesmo que haja algum obstáculo que não permita a visão da fonte do som? Por que é diferente quando se trata da voz de um homem ou de uma mulher, mesmo que digam exatamente a mesma frase? Como percebemos a direção da fonte sonora, e como somos capazes de reconhecer a melodia de um instrumento da orquestra, no meio de tantos outros? Todas essas informações, e outras, ainda, são extraídas do estímulo físico que chega às nossas orelhas e, para entender como isso ocorre, precisamos saber, primeiro, quais são as características físicas dos estímulos sonoros. A seguir, o desafio é identificar as

diferentes estruturas anatômicas e os circuitos nervosos que contribuem à análise das características físicas do estímulo sonoro, e entender os mecanismos pelos quais nossa percepção auditiva resulta na experiência riquíssima que conhecemos.

Oscilações e ressonância

Quando perturbados, sistemas físicos em equilíbrio quase sempre oscilam. Exemplo clássico é o pêndulo, que permanece na vertical e estático até que um empurrão o perturbe, deslocando-o da vertical, e dando início a oscilações cuja frequência – número de ciclos de oscilação por segundo – é determinada pelo comprimento do pêndulo. À frequência de oscilação do pêndulo é dado o nome de “**frequência de ressonância**” do sistema, uma propriedade importante de todo sistema mecânico. Se houver uma força externa que perturbe o pêndulo com essa frequência, há **ressonância**, ou seja, a transferência de energia para o pêndulo é muito eficaz e as oscilações causadas terão amplitude maior do que se a força externa perturbar o pêndulo com qualquer outra frequência. É, assim, por exemplo, que crianças, brincando com um balanço, se impulsionam umas às outras, dando um empurrão toda vez que o balanço volta, ou seja, no mesmo momento do ciclo, quando há o maior deslocamento em relação à vertical. Os empurrões se repetem, portanto, com uma frequência muito especial, que corresponde à frequência de oscilação natural do balanço. Este fenômeno de ressonância é muito conhecido em situações particulares, caso, por exemplo, de soldados que, marchando sobre uma ponte, a fazem oscilar com seus passos cadenciados e, se o ritmo de seus passos for na frequência de ressonância da ponte, podem acabar por derrubá-la. Outro exemplo

famoso é o de uma soprano com voz muito poderosa que chega a quebrar um cálice de cristal ao emitir um agudo sustentado no tempo e, coincidentemente, na frequência de ressonância do cálice.

Quando não houver mais perturbações externas, as oscilações de sistemas físicos aos poucos se amortecem. No caso do balanço ou de outro pêndulo qualquer, as oscilações vão diminuindo em amplitude, pela resistência do ar e atrito no eixo de rotação, e, finalmente, o sistema volta ao equilíbrio, estacionário e vertical (Figura 14.1).

Importante notar que, no tempo, as oscilações de um pêndulo são **sinusoidais**. Isso equivale a dizer que o traçado deixado pela oscilação do pêndulo numa esteira que se desloca em velocidade constante e em direção perpendicular ao plano do movimento do pêndulo (Figura 14.1) tem a forma de uma onda senoidal. Esta é uma característica notável, encontrada em muitos outros fenômenos físicos, além da oscilação do pêndulo. A mais importante propriedade, tanto matemática como biológica, de oscilações sinusoidais, é que elas caracterizam frequências ditas “puras”. Há um teorema que garante que qualquer outra oscilação, não sinusoidal, pode ser obtida somando-se curvas sinusoidais de diferentes frequências e amplitudes. A Figura 14.2 mostra um exemplo do teorema de Fourier, em que a soma das ondas sinusoidais de frequências f , $3f$, $5f$ etc., e amplitude, respectivamente, de A , $A/2$, $A/3$ etc., gera uma onda quadrada. Importante notar que a periodicidade da onda quadrada corresponde à periodicidade da onda sinusoidal de menor frequência, que, por isso, é chamada de fundamental.

Oscilações e propagação

Outro sistema interessante, e ainda mais ilustrativo para entender a natureza física das oscilações mecânicas que percebemos como som, é a superfície de uma lagoa. Na ausência de vento ou outras perturbações, a superfície da água é um plano liso, perfeitamente horizontal. Todos tivemos a oportunidade de ver como a queda de uma pedra cria oscilações nessa superfície. Essas oscilações são mais complexas do que aquelas de um pêndulo, pois apresentam não apenas regularidade temporal, como o pêndulo, no sobe e desce do nível da água. O que mais impressiona, nesse caso, é a formação de **ondas**. Ou seja, as oscilações se **propagam** em círculos concêntricos, afastando-se lentamente do ponto em que a pedra caiu, com uma velocidade constante de algumas dezenas de centímetros por segundo. Na realidade, o que dá a impressão de propagação é o deslocamento dos picos e dos vales das oscilações na água, mas se considerarmos um ponto fixo, marcado, por exemplo, por uma vara fincada no fundo da lagoa, o que acontece é que o nível de água sobe e desce na vara, com um movimento periódico e sinusoidal, parecido com o do pêndulo (Figura 14.3).

Esse fenômeno nos ajuda a entender como surgem e se propagam as vibrações atmosféricas que percebemos como sons.

Ondas sonoras

De forma semelhante à superfície espelhada de uma lagoa, a pressão do ar, na ausência de vento, não apresenta osci-

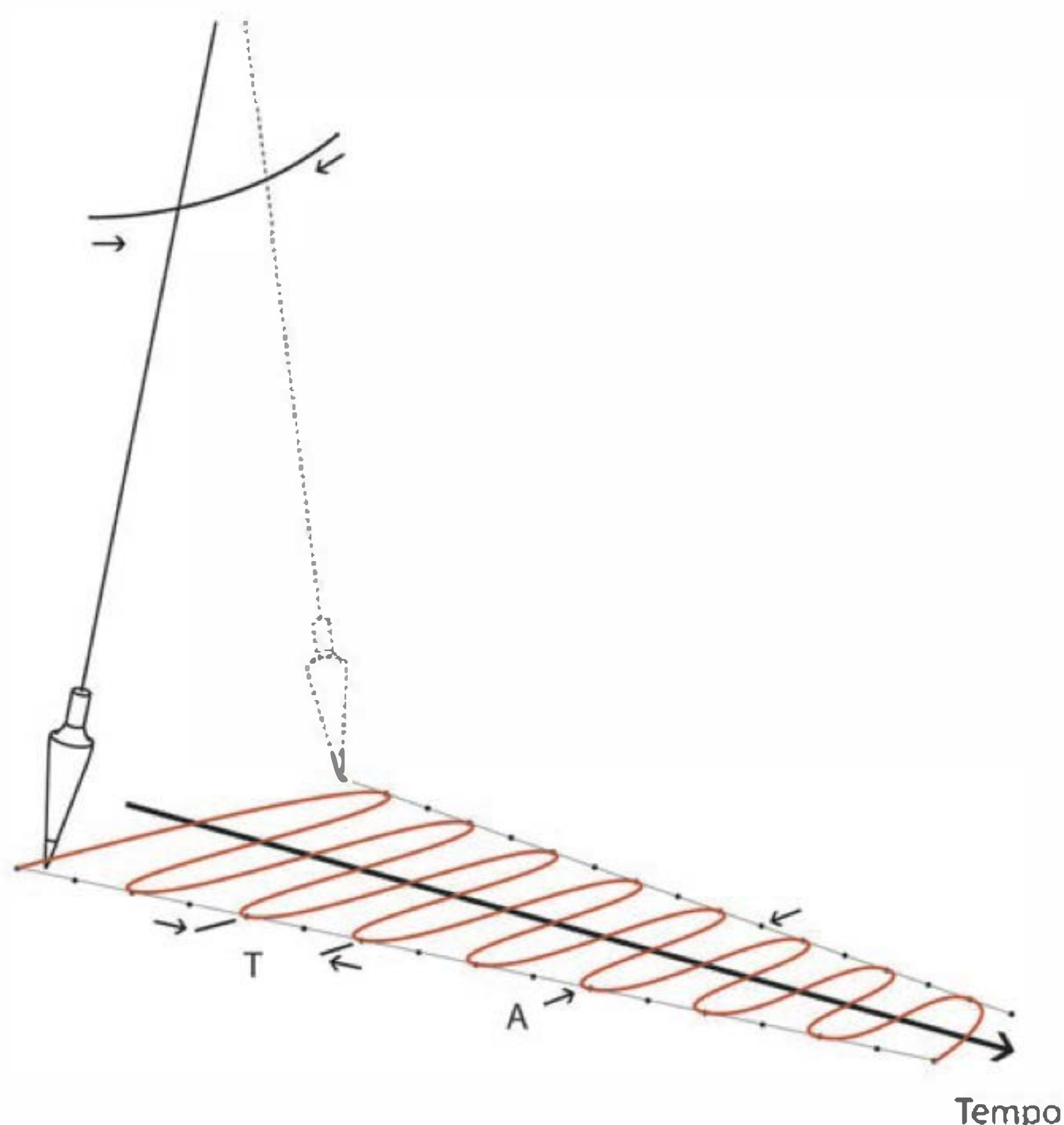


Fig. 14.1 Oscilações de um pêndulo e seu amortecimento.

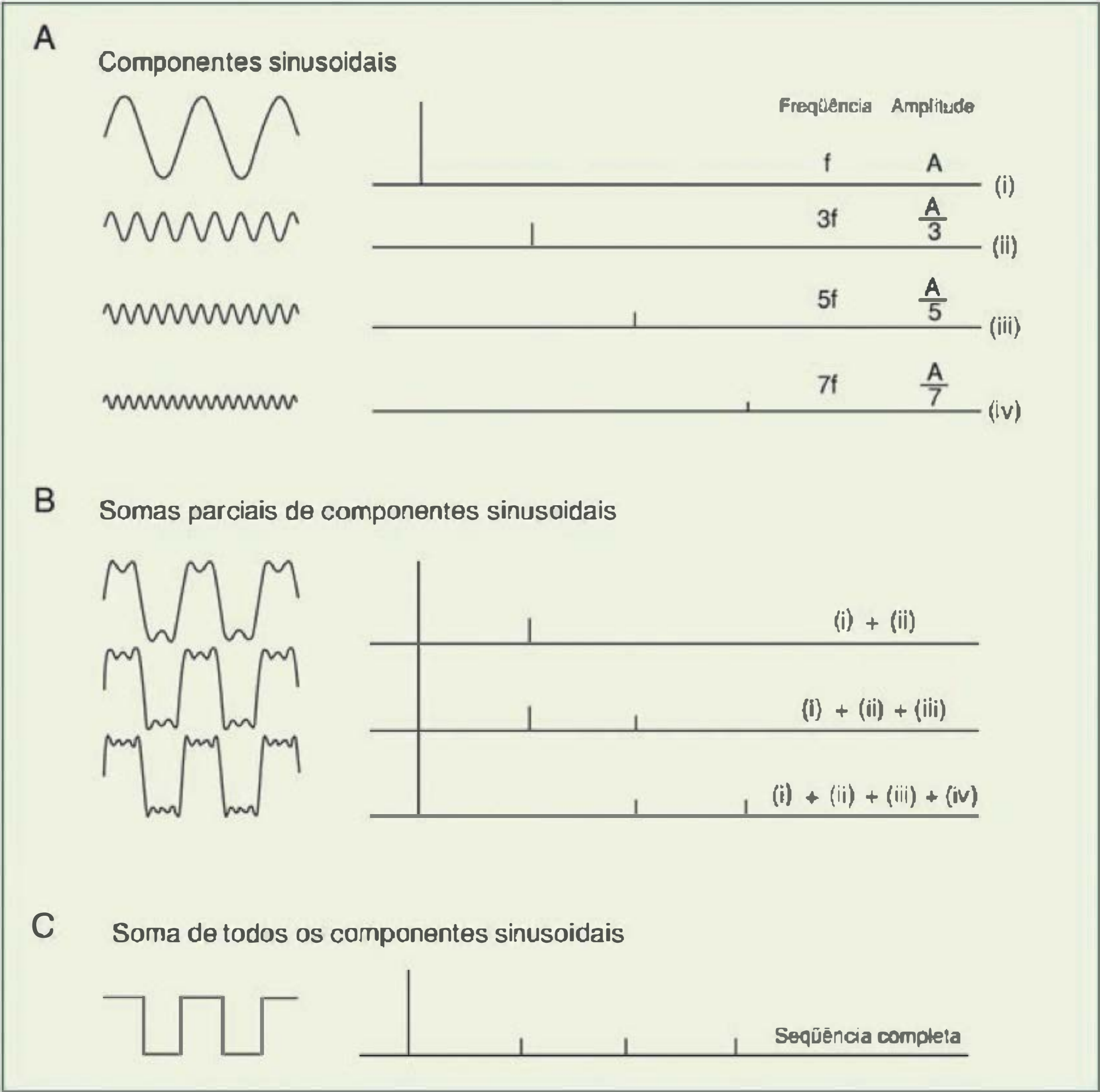


Fig. 14.2 Representação de uma onda quadrada como soma de funções senoidais, de acordo com o teorema de Fourier.

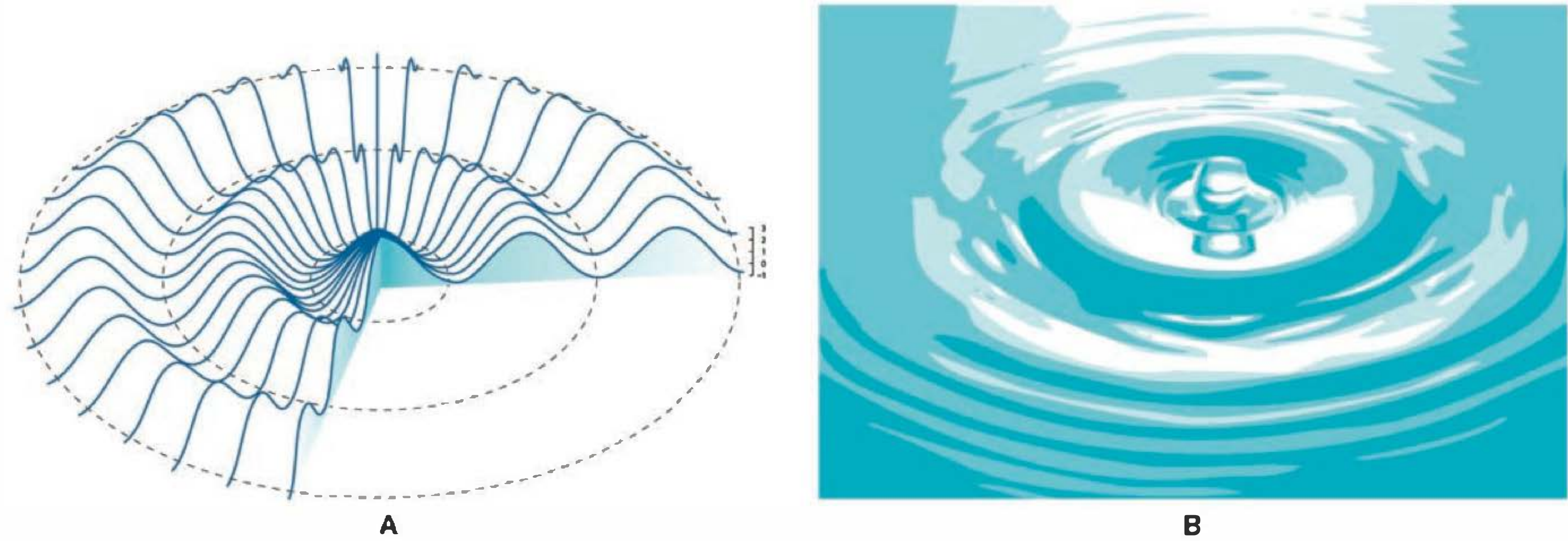


Fig. 14.3 Propagação de ondas na superfície da água.

lações se não houver movimento ou vibração de algum objeto no ambiente. A grande maioria dos eventos ao nosso redor é, em algum grau, barulhenta. Em outras palavras, eventos no ambiente invariavelmente perturbam localmente o equilíbrio do ar, como a pedra que cai na lagoa perturba o equilíbrio da superfície espelhada da água. Essas perturbações na pressão atmosférica se propagam como ondas, de forma semelhante às ondas na superfície da lagoa mencionada anteriormente, mas, agora, nas três dimensões do espaço. A propagação do som no ar ocorre em todas as direções e com velocidade de mais de 1.200 km/h.¹ Essa velocidade é superior à velocidade de voo de aviões a jato comerciais.

É interessante considerarmos alguns exemplos de mecanismos de geração de sons, para entendermos as diferenças entre suas características físicas, que discutiremos mais adiante em termos das diferenças na percepção auditiva.

Tons puros: uma única frequência

Alguns sons, como o produzido ao tocar um apito, contêm uma única frequência. As oscilações de um diapasão ou as oscilações na coluna de ar produzidas ao assoprar um apito são muito próximas de oscilações sinusoidais puras, como pode ser observado na Figura 14.4A.

Sons complexos: frequências discretas

Muitos sons, como a voz humana, ou de instrumentos musicais, apresentam uma frequência fundamental acompanhada de várias **harmônicas**, ou seja, múltiplos de tal frequência fundamental. Exemplos são as ondas sonoras produzidas por um trompete ou por um piano (Figura 14.4B,C).

Sons complexos: faixas de frequências

As oscilações de pressão geradas pelo estourar de uma bexiga são casos diferentes. Elas são acompanhadas de muito turbilhonamento e se amortecem rapidamente, de forma que o barulho resultante é curto. O som, porém, é intenso, pois a amplitude do deslocamento do ar é muito grande em comparação com a amplitude gerada por outros mecanismos, como o vibrar da corda de um violão.

Reflexões, difração e interferência

A presença de obstáculos no caminho de uma onda sonora, mesmo que não impeça completamente sua propagação, pode alterar significativamente suas características, e de uma forma muito complexa. É comum falar das qualidades acústicas de uma sala de aula ou de um teatro. O que ocorre é que as paredes e os objetos nessas salas causam alterações na direção de propagação do som e mudanças na intensidade do som propagado, sendo esses efeitos diferentes para diferentes frequências do som.

¹Há uma diferença importante entre as ondas na superfície da água e as ondas sonoras, pois o deslocamento do nível da água é perpendicular à direção de propagação da onda, enquanto a direção de deslocamento das moléculas de ar é paralela à direção de propagação do som. As primeiras são ondas ditas transversais, em contraposição às segundas, que são chamadas de ondas longitudinais.

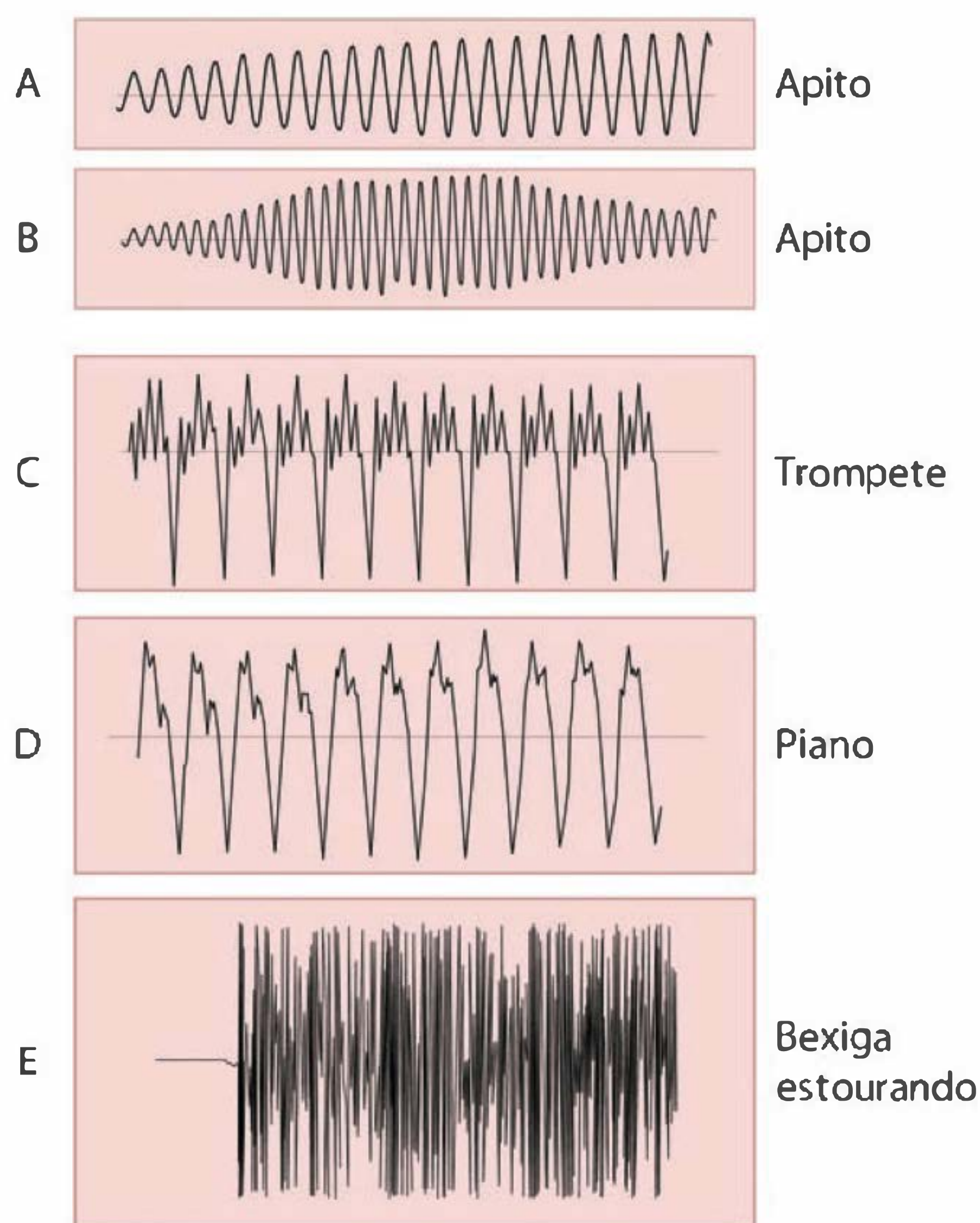


Fig. 14.4 Diferentes tipos de sons e suas formas de onda.

Um fenômeno relativamente fácil de se observar é a **reflexão do som**, a exemplo do eco de nossa própria voz quando gritamos a alguma distância de um paredão ou de um barranco rochoso. Outro exemplo é, dirigindo um carro, o barulho do reflexo do som em uma grade de proteção. A reflexão do som se deve às diferenças nas propriedades elásticas do ar e do obstáculo que causa a reflexão. A fração de energia sonora transmitida das oscilações no ar para oscilações no sólido é muito pequena, e a maioria da energia é contida na onda refletida. Essa situação é descrita, em termos físicos, como “descasamento de impedâncias”, e veremos que o sistema auditivo tem estruturas anatômicas, na orelha média, que tornam a passagem da energia sonora do ar para líquidos corpóreos muito eficaz, realizando o que, em termos físicos, é chamado de um “casamento de impedâncias”. Se esses mecanismos falharem, há perda muito significativa de audição.

Quando um obstáculo é menor, ou não muito maior, do que o comprimento de onda, os mecanismos descritos no parágrafo anterior dão origem mais à **difração** do som do que à sua reflexão: o som contorna o obstáculo e continua se propagando no ar, atrás do obstáculo, com alterações que dependem do tamanho do obstáculo em relação ao comprimento de onda. Se o obstáculo for muito menor do que o comprimento de onda do som, o efeito sobre a propagação do som é desprezível. Essas sutilezas na propagação do som em condições reais, ou seja, na presença dos mais diversos obstáculos, são

importantes na fisiologia da audição, principalmente para identificar a direção da fonte sonora, como veremos adiante.

Percepção auditiva

Os sinais sonoros gerados pela miríade de eventos no ambiente são muito variáveis, mas as propriedades físicas de uma onda sonora, por mais complexa que seja, são definidas por poucos parâmetros, como visto anteriormente: frequência, amplitude e fase das ondas sinusoidais compõem o som. Notável o fato de que combinações desses poucos parâmetros são percebidas de forma muito distinta e que, graças a isso, somos capazes de reconhecer imediatamente uma pessoa pela sua voz e determinar a direção em que ela está. Também decodificamos a sequência rápida de letras e sílabas, de forma a entender o que ela está dizendo. Frequentemente sabemos, também pela voz, se aquela pessoa está de bom ou mau humor. A seguir discutiremos os processos biológicos pelos quais, a partir do estímulo físico, origina-se nossa percepção auditiva, da qual extraímos todas essas informações, com tão elevado valor adaptativo.

BASES FÍSICAS E FISIOLÓGICAS DA PERCEPÇÃO AUDITIVA

Depois da discussão das características físicas do som, voltamos a nossa atenção à percepção dos sons produzidos por eventos no ambiente. A experiência comum, em geral, nos permite discutir os sons que ouvimos em termos das seguintes características **perceptuais** fundamentais:

1. **Intensidade** – define quão energético é o estímulo sonoro. Aumenta quando aumentamos o “volume” do rádio ou da televisão; fisicamente, aumenta a amplitude (Figuras 14.1 e 14.2) das oscilações na pressão do ar.
2. **Altura** – define a frequência (agudo-grave) do estímulo sonoro. Veremos que sons agudos envolvem frequências mais altas, enquanto sons graves envolvem frequências mais baixas. Exemplos são, respectivamente, a voz feminina ou uma música tocada no violino, contra a voz masculina ou notas de um contrabaixo.
3. **Timbre** – define aquela qualidade do som que permite, por exemplo, reconhecer se foi um trompete ou um piano que emitiu uma nota de dada altura e de dada intensidade (Figura 14.4C). Veremos que, em geral, estímulos sonoros envolvem várias frequências e não apenas uma, e que é a combinação de frequências que define o timbre (enquanto a frequência mais baixa, a fundamental, define a altura).
4. **Local de origem** – percebemos instantaneamente a direção de onde chega um estímulo sonoro. O som se propaga diminuindo de intensidade com a distância percorrida e com a presença de obstáculos e mudanças na direção por reflexões nas paredes e outros objetos. Veremos que pequenas diferenças nos estímulos sonoros recebidos pelas duas orelhas são a base da percepção da direção do som.

Um primeiro desafio da fisiologia do sistema auditivo, portanto, é a determinação dessas quatro características perceptíveis básicas. O segundo desafio é a integração e interpretação dessas características para identificar os eventos que deram origem ao som percebido e para atribuir-lhe um significado.

Intensidade

Associada à propagação do som há propagação de energia, pois a produção de ondas sonoras no ar requer gasto energético e tais ondas podem causar a vibração de (e, portanto, fornecem energia a) algum objeto a distância (o tímpano de um ouvinte, o vidro da janela etc.). A intensidade física ou potência, I , de um estímulo sonoro é, portanto, medida em termos da energia que passa por uma unidade de área perpendicular à direção de propagação por unidade de tempo (joules por metro quadrado por segundo, ou watts/m²). Pode ser mostrado que a intensidade física, I , de um estímulo sonoro, é proporcional **ao quadrado** da amplitude de oscilação na pressão atmosférica A associada ao estímulo,

$$I = \frac{1}{2} \frac{A^2}{\rho v} \quad (14.1)$$

onde v é a velocidade de propagação do som e ρ é a densidade da atmosfera. Uma análise dimensional mostra que I é energia \times área⁻¹ \times tempo⁻¹ ou potência \times área⁻¹. As unidades de intensidade são, portanto, joules por segundo e por metro quadrado, ou watts/m². O produto ρv é definido como a **impedância acústica** do meio em que o som se propaga e será útil na discussão do papel fisiológico da orelha média, mais adiante. Essa equação se aplica também a sons que se propagam na água, ou em um sólido, e não é restrita à propagação do som no ar.

A unidade watts/m², porém, não é conveniente para descrever intensidade percebida por duas razões. Primeiro, nosso sistema auditivo é capaz de detectar, nas circunstâncias mais favoráveis, sons um bilhão de vezes mais fracos (10⁻¹² watt/m²) do que sons tão fortes que podem lesar o sistema auditivo, se perdurarem horas (10⁻³ watt/m²). Segundo, e mais importante, o aumento mínimo perceptível na intensidade de um dado som não depende de aumentar a intensidade pela adição de um certo número de watts/m², e sim de aumentar a intensidade por um certo **percentual** do seu valor, em watts/m². Isso significa que podemos perceber um aumento de intensidade de 10⁻¹² watt/m² nos sons mais fracos, mas para perceber um mesmo aumento nos sons mais intensos é necessário um incremento físico da ordem de um bilhão de vezes maior (10⁻³ watt/m²). Essa relação entre aumento **perceptual** e incremento **percentual** do estímulo físico (relação logarítmica) é universal nos nossos sistemas sensoriais e é conhecida como lei de Fechner-Weber. Portanto, a intensidade de um dado som não é medida diretamente em watts/m², mas, sim, em termos de quantas vezes a energia carregada por este som é maior do que a energia carregada por um som de referência, normalmente um som cuja intensidade seja estatisticamente a mínima detectável nas melhores circunstâncias, 10⁻¹² watt/m². Tratando-se de uma razão entre intensidades, a unidade dessa medida, o decibel,

dB, é um mero número, portanto, adimensional, cuja definição é:

$$I(\text{dB}) = 10 \log_{10} \frac{I(\text{watts} \times \text{m}^{-2})}{I_0 (= 10^{-12} \text{ watts} \times \text{m}^{-2})} \quad (14.2)$$

Altura e timbre

Oscilações sinusoidais na pressão atmosférica são percebidas como um som muito particular, parecido com um assobio, chamado de tom puro. Fisicamente, há apenas uma frequência presente no estímulo sonoro (Figura 14.4A). A **altura** de um som complexo, em que estão presentes várias frequências sinusoidais, é **dada pela frequência mais baixa** que compõe o som, à qual é dado,

por essa razão, o nome de **frequência fundamental**, ou simplesmente **fundamental**. A Figura 14.4B,C mostra a onda de pressão de uma dada nota tocada por um trompete e por um piano. As duas têm a mesma altura, pois possuem exatamente a mesma frequência fundamental. Nenhuma das duas ondas sonoras é sinusoidal, e é a maneira como cada onda difere da sinusoidal que confere a cada uma a característica denominada **timbre**, que caracteriza a diferença entre uma mesma nota produzida pelos dois instrumentos. Além da fundamental, em cada um desses dois exemplos, estão presentes outras frequências (harmônicas), todas múltiplos da frequência fundamental. A amplitude de cada harmônica em diferentes instrumentos musicais é característica de cada instrumento e é o que gera o timbre.

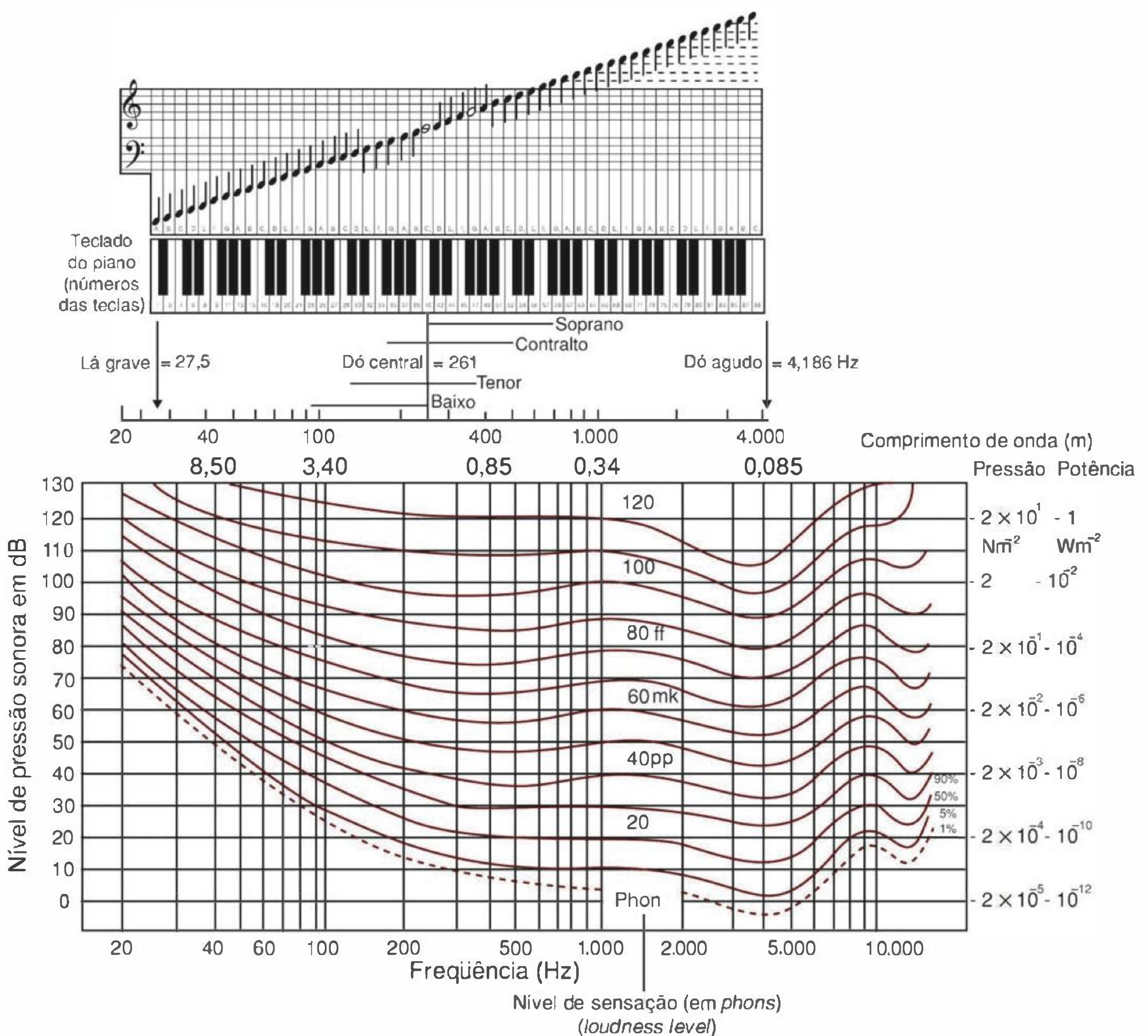


Fig. 14.5 Relação entre estímulo sonoro e percepção auditiva em seres humanos.

SENSIBILIDADE AUDITIVA

A Figura 14.5 mostra a relação entre estímulo sonoro e percepção auditiva típica de seres humanos. Pode-se ver que a intensidade percebida é função não apenas da energia carregada pela onda sonora, mas, também, da frequência.

Tanto a frequência como a intensidade são mostradas em escala logarítmica, uma característica geral de gráficos relativos a canais sensoriais, como mencionado anteriormente. À semelhança do que acontece com a intensidade, para que seja possível perceber um aumento na frequência de um tom é necessário **multiplicar** a frequência inicial por um certo fator, e não **adicionar** um certo número de hertz. Novamente, esta sensibilidade logarítmica, comum a todos os canais sensoriais, é mais um exemplo da lei de Fechner-Weber.

A sensibilidade de nosso sistema auditivo cobre uma gama de frequências de quase 10 oitavas (20-20.000 Hz), como ilustrado na Figura 14.5, mas somos particularmente sensíveis a uma faixa de frequências que vai de várias centenas a poucos milhares de hertz, que corresponde à faixa de frequências mais presentes na voz humana, conforme também pode ser visto na Figura 14.5.

Na faixa de frequências às quais nossos sistemas auditivos são mais sensíveis (ao redor de 3.500-4.000 Hz), os sons mais discretos que conseguimos detectar têm variações de pressão da ordem de 20 μ Pa. Considerando que a pressão atmosférica ao nível do mar é aproximadamente 100 kPa, detectamos, nas circunstâncias mais favoráveis, oscilações de pressão menores que uma parte em 10^4 ! Isso corresponde a uma intensidade, como descrito anteriormente, da ordem de 10^{-12} W/m². Intensidades acima de 90 dB são lesivas, sobretudo se presentes por períodos longos, e trabalhadores em ambientes com 85 dB de ruído ou mais devem usar proteção auricular, obrigatoriamente, por lei. Pela definição de decibel, 90 dB correspondem a uma potência sonora 10^9 vezes maior do que a menor potência sonora audível.

A parte inferior da Figura 14.5 mostra como muda a sensibilidade média da audição humana em função da frequência. Pode-se ver que a intensidade do estímulo físico característico de cada instrumento, necessária para que se tenha uma percepção de intensidade sonora constante, passa por valores mais baixos nas faixas de frequências de 500 Hz e de 4.000 Hz (correspondendo às harmônicas da voz humana). Cada curva de intensidade percebida constante é rotulada por um valor no nível de sensação (*loudness*), medido em sons (ou *sones* ou *phons*).

Para termos noção da altura percebida em função da frequência do estímulo sonoro, a parte superior da Figura 14.5 mostra as teclas de um piano e a notação musical correspondente, na mesma escala de frequências. As quatro linhas horizontais representam a extensão exigida normalmente em um coral, para voz de homens (duas linhas inferiores) e para voz de mulheres (duas linhas superiores).

É importante, mais uma vez, notar que as frequências indicadas para as notas do piano correspondem à frequência fundamental de cada nota. O timbre característico do instrumento, porém, é dado pela maior ou menor

presença de diferentes harmônicas (múltiplos da fundamental), como mostrado na Figura 14.4B. Por isso, não há teclas acima de 4.000 Hz, pois as primeiras duas harmônicas dessas notas mais agudas já envolvem as frequências mais altas às quais somos sensíveis, dando pouca margem à percepção de timbre. Por isso, os sons mais agudos são percebidos apenas pela fundamental, ou seja, são todos percebidos como assobios agudos, independentemente do instrumento que os produz.

Localização

A origem física da percepção de direção de onde vem um som é mais complexa do que a percepção de intensidade, altura ou timbre. Em grande parte, a localização da fonte sonora é obtida a partir da comparação de pequenas diferenças nos estímulos sonoros recebidos nas duas orelhas.

Diferença no tempo. Se o som vier do nosso lado direito, a orelha direita receberá o estímulo uma fração de segundo antes da orelha esquerda, e essa pequena diferença pode ser discriminada por circuitos neurais com surpreendente precisão.

Diferença na intensidade. Outra fonte de informação potencialmente útil na localização do som é a intensidade do som percebido, que, para o exemplo anterior, deveria ser um pouco maior para a orelha esquerda, porque a cabeça age como um obstáculo e, portanto, atenua a intensidade do som recebido pela orelha direita.

Diferença no timbre. Para frequências altas (portanto, comprimentos de onda menores), o efeito da atenuação da intensidade é mais eficaz do que para frequências baixas (Figura 14.6B). O que define se a frequência é "alta" ou "baixa", nesse caso, é uma comparação do comprimento da onda sonora com o diâmetro da cabeça da pessoa, que é da ordem de 20 cm. A razão disso é o fenômeno conhecido como difração, discutido antes, pelo qual sons com comprimento de onda ≥ 20 cm (ou frequência ≤ 1.700 Hz) não são muito deformados pela cabeça do ouvinte, enquanto comprimentos de onda ≤ 20 cm (ou frequências ≥ 1.700 Hz) são alterados consideravelmente em sua propagação. Portanto, as diferenças na intensidade com a qual um som chega às duas orelhas são mais acentuadas para os componentes de frequências > 1.700 Hz do que para as frequências mais baixas. Como mostrado na Figura 14.6C, portanto, há uma diferença **no timbre** do som percebido pelas duas orelhas, que dá margem à identificação da direção do som.

É importante notar que sons cuja fundamental é menor do que 1.700 Hz muito frequentemente possuem harmônicos com frequências maiores que 1.700 Hz, o que significa que, mesmo para sons mais graves, há uma distorção sutil no timbre.

Para determinar se um som vem da frente ou de trás de uma pessoa, ou para discriminar entre sons de fontes mais acima ou abaixo de outras, os mecanismos anteriores não bastam. Reflexões em objetos externos, como o solo, e no pavilhão auditivo são diferentes, conforme a posição da fonte sonora, e embasam a percepção da direção do som no plano vertical. Apenas uma orelha é suficiente para tal detecção que, porém, é mais sujeita a falhas para a localização no plano horizontal.

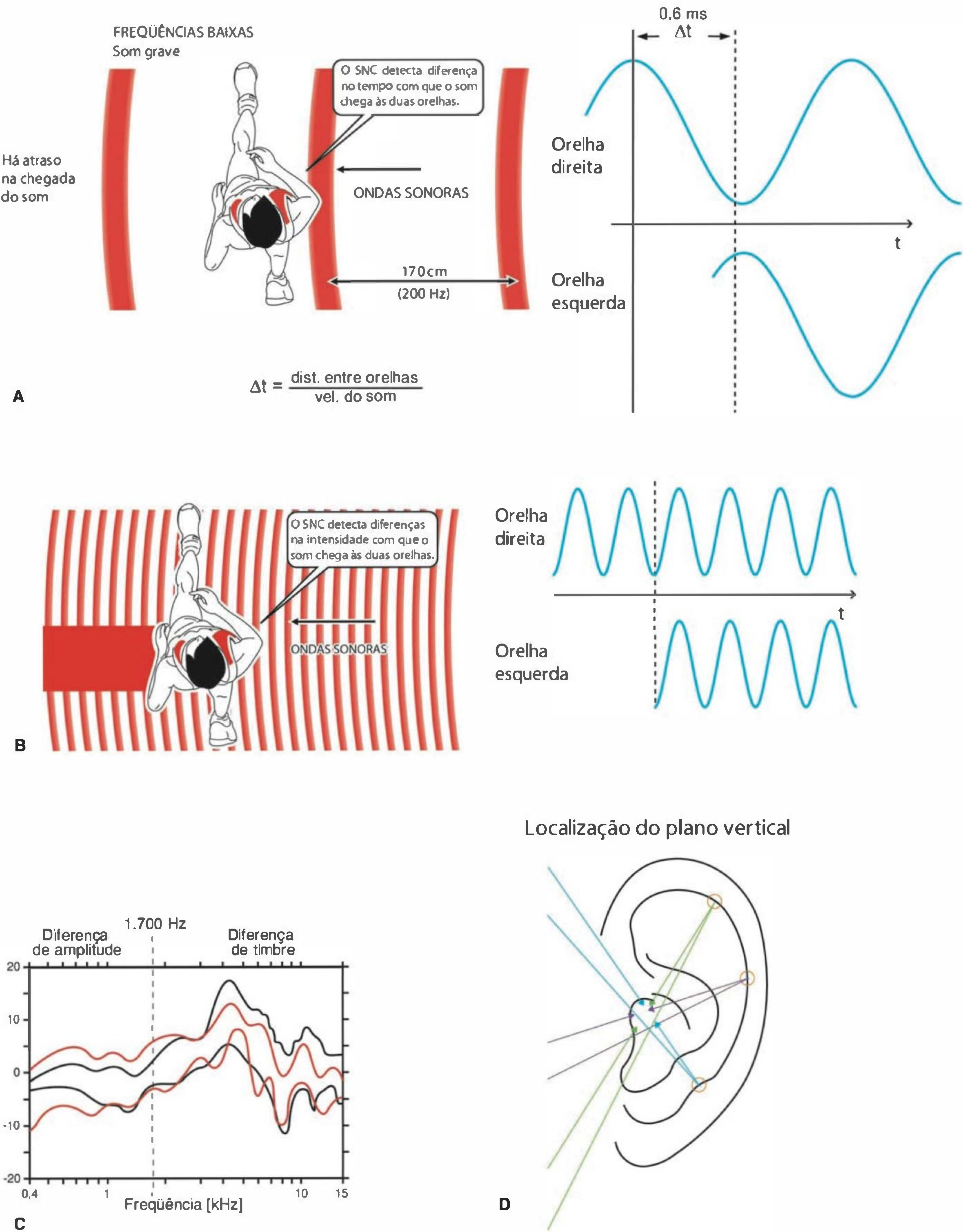


Fig. 14.6 Bases físicas da localização espacial de um som. Explicação no texto.

ORELHAS EXTERNA, MÉDIA E INTERNA: RECEPÇÃO, TRANSDUÇÃO E CODIFICAÇÃO DOS SONS

Oscilações de pressão no ar atingem toda a superfície de nosso corpo, mas têm um efeito significativo apenas no tímpano, uma finíssima membrana, altamente irrigada, de aproximadamente 9 mm de diâmetro, situada no fundo do meato auditivo externo, como mostra a Figura 14.7.

Antes de atingir o tímpano, o som ambiental é focalizado por estruturas coletivamente chamadas de **orelha externa**. As oscilações de pressão induzem vibrações no tímpano, que são transmitidas por estruturas que compõem uma segunda unidade funcional, chamada de **orelha média**,

até uma segunda membrana, a janela oval. As vibrações da janela oval são finalmente transmitidas a uma terceira unidade funcional, chamada de **orelha interna**, onde o estímulo mecânico se extingue, sendo finalmente convertido em sinais elétricos, que se propagam e interagem com outros sinais elétricos no sistema nervoso central, dando origem à percepção auditiva. Essa divisão anatômica, em orelhas externa, média e interna, que pode ser vista na Figura 14.8, corresponde a etapas distintas de processamento do sinal acústico, e lesões nessas três regiões distintas têm consequências clínicas muito diferentes.

Há ar em ambos os lados do tímpano, enquanto a janela oval tem ar do lado externo, mas líquido (perilíngua) do lado interno.

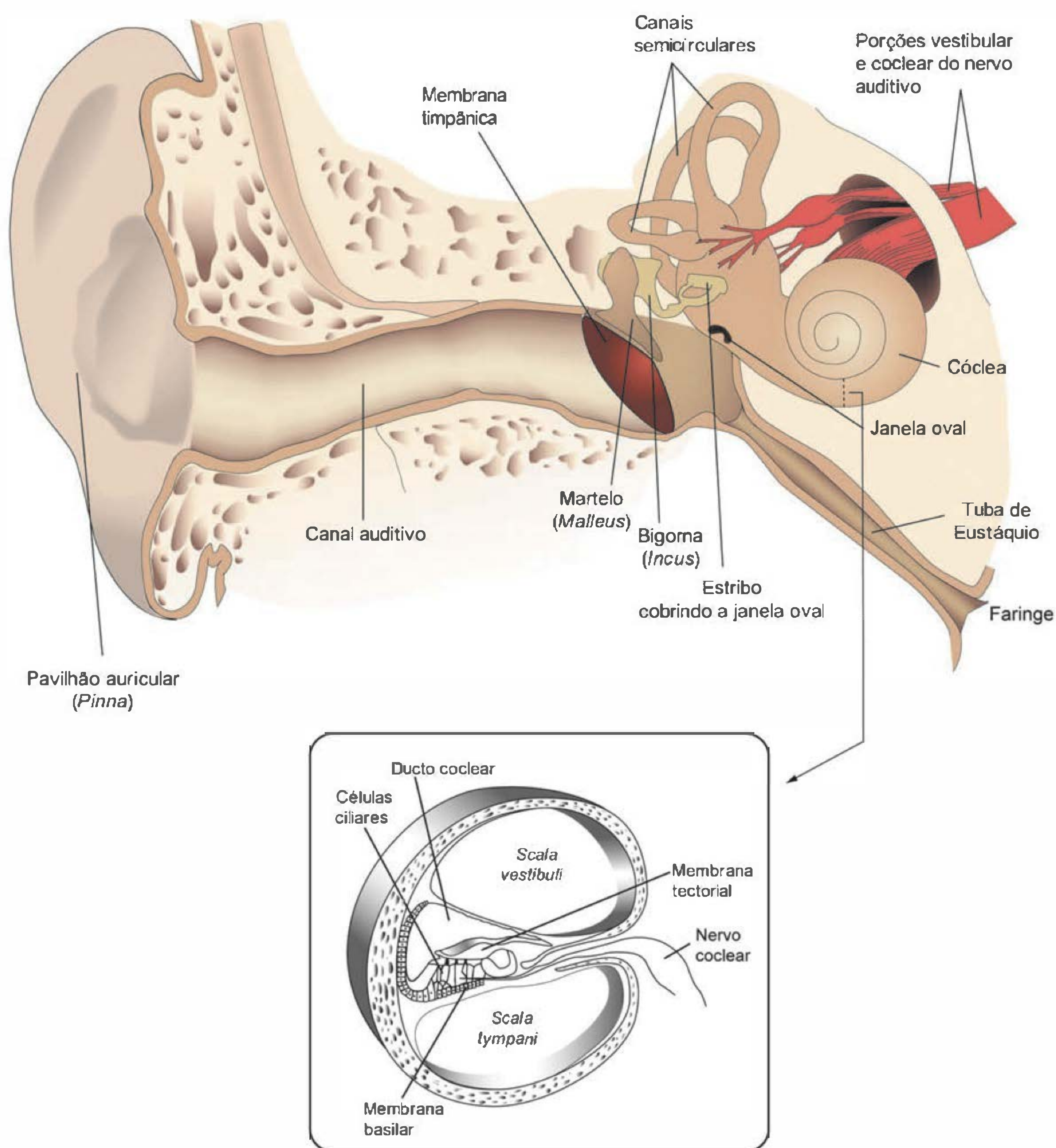


Fig. 14.7 Anatomia das orelhas externa, média e interna.

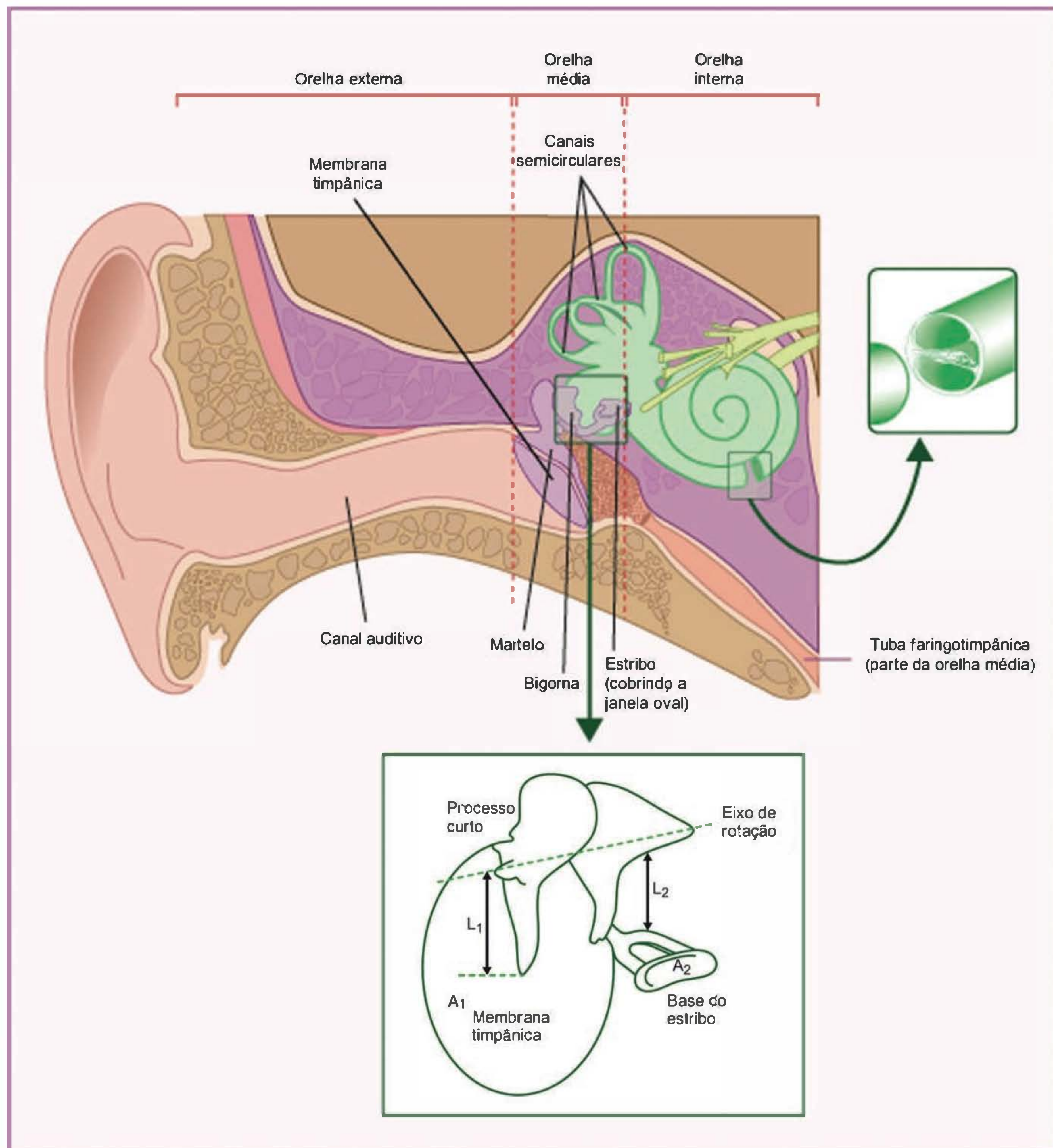


Fig. 14.8 Divisão anatômica do aparelho auditivo em orelhas externa, média e interna.

Orelha externa

O pavilhão auditivo, a porção mais periférica da orelha externa, tem uma função parecida com a de uma antena parabólica, focalizando e encaminhando o estímulo sonoro para o conduto (ou meato) acústico externo. Achatando com a ponta dos dedos o pavilhão contra o crânio, e ouvindo a diferença que isso produz na percepção de um som, pode-se ter uma idéia da contribuição dessa estrutura à percepção auditiva. O efeito do pavilhão auditivo pode ser demonstrado, também, com a manobra contrária, usando a mão como concha acústica, encostando-a no pavilhão auditivo, de forma a aumentar o tamanho efetivo deste, e, portanto, aumentando sua eficiência na focalização da energia sonora no meato acústico. O gesto de encostar a mão no pavilhão auditivo é comum para indicar a outra pessoa que está difícil ouvir o que ela está dizendo.

O meato acústico externo é um tubo levemente encurvado em forma de "S", com cerca de 2,5 cm de comprimento, fechado pelo tímpano na sua extremidade interna e aberto para a atmosfera na sua extremidade externa. Canaliza as vibrações sonoras para o tímpano e ainda exerce importantes funções de proteção. Além de garantir que o tímpano não seja atingido diretamente por objetos que encostam na cabeça, no terço distal (porção cartilaginosa), o epitélio que reveste o meato acústico contém glândulas sebáceas e sudoríparas modificadas, que produzem **cerúmen**, uma secreção viscosa. Partículas de poeira ou outras sujeiras suspensas no ar aderem ao cerúmen.

No centro do tímpano formam-se continuamente novas células que deslocam radialmente células mais velhas. Com velocidade semelhante à do crescimento das unhas, as células superficiais de todo o epitélio do meato acústico se deslocam, portanto, em direção ao ambiente, levando consigo o cerúmen e as sujeiras a ele aderidas. O cerúmen é eficaz também no controle de certos microrganismos potencialmente patogênicos e evita o ressecamento do epitélio. Às vezes, porém, há acúmulo de cerúmen no meato acústico e é necessária a ação do médico que, depois do amolecimento com óleos por alguns dias, o remove com um jato de água morna apropriadamente direcionado.

Orelha média

As vibrações do tímpano transmitem uma força oscilatória a três ossículos presentes na orelha média, como pode ser visto nas Figuras 14.8 e 14.9.

O primeiro desses ossículos, o **martelo**, é aderido ao longo de um raio da membrana timpânica e recebe diretamente as vibrações desta membrana, mas, enquanto as oscilações do tímpano são lineares (para a frente e para trás, mais no centro do que nas bordas), o movimento principal do martelo é uma oscilação rotatória, sendo ele livre para girar ao redor de um eixo, definido por ligamentos de sustentação que o fixam ao osso temporal, como mostrado na Figura 14.9. O segundo ossículo, a **bigorna**, adere ao martelo e, portanto, sofre também uma oscilação rotatória como consequência das oscilações que sons ambientais

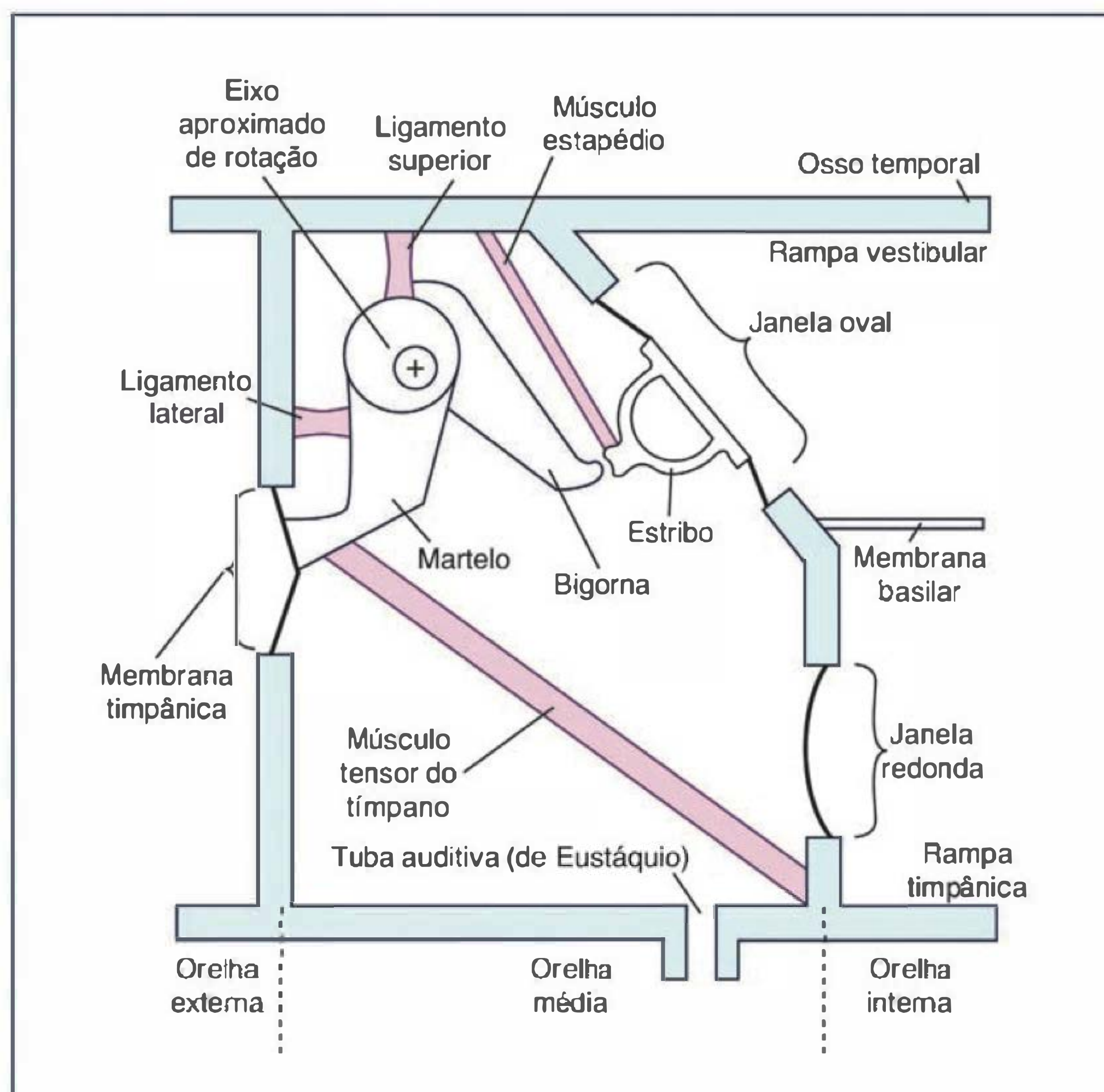


Fig. 14.9 Esquema, não anatômico, mostrando os aspectos mecânicos do processamento do som no aparelho auditivo e a disposição dos principais elementos funcionais.

impõem ao tímpano. Na outra extremidade, a bigorna se articula com o terceiro ossículo, o **estribo**, que, por sua vez, adere à membrana da **janela oval**. Os movimentos dessa cadeia de ossículos são muito complexos, mas, de forma aproximada, podemos dizer que o resultado final das oscilações do tímpano é movimentar o estribo num vaivém que aplica uma pressão oscilatória sobre a janela oval. Enquanto há ar de ambos os lados do tímpano, a janela oval tem ar do lado externo, mas líquido (perilinf) do lado interno, o que aumenta muito sua resistência ao movimento.

O papel fisiológico da orelha média é converter a força, relativamente baixa, aplicada pelo som a cada milímetro quadrado do tímpano, em uma força muito maior em cada milímetro quadrado da janela oval, mesmo que com uma amplitude um pouco menor. Esse efeito multiplicador é possível graças a dois fatos: em primeiro lugar, o braço da bigorna que move o estribo é mais curto do que o braço do martelo aderido ao tímpano, de forma que há um efeito de alavanca, com um ganho de cerca de 30% na força aplicada à janela oval em relação à força aplicada ao tímpano e correspondente diminuição no deslocamento; em segundo lugar, e mais importante, a área da janela oval é cerca de 20 vezes menor do que a área do tímpano, fazendo com que a pressão no tímpano seja multiplicada por 20 ao ser transmitida à janela oval pelo sistema de ossículos. A combinação desses dois fatores aumenta a pressão que é exercida na janela oval, multiplicando-a por um fator de 26, aproximadamente, em relação à pressão do ar no tímpano.

Esse processo de transmissão das vibrações do tímpano à janela oval desempenha um papel chamado, na física, de “casamento de impedâncias”. Pode-se entender esse processo como uma alteração na forma com que a energia de vibração é transferida do ar, um meio pouco denso e comprimível, a um líquido, muito mais denso e incompressível, na cóclea. Um mesmo som, propagando a **mesma energia** por unidade de área em dois meios distintos, um gasoso e outro líquido, consiste em vibrações bastante diferentes: no ar, os deslocamentos são relativamente amplos, mas as variações de pressão baixas, enquanto, no líquido, a amplitude do movimento das moléculas é muito menor, mas as oscilações de pressão conseqüentes a tal deslocamento são bem maiores. Quantitativamente, esse fato é descrito pela equação 14.1, repetida abaixo, que relaciona a intensidade de um som à amplitude de oscilações de pressão (A):

$$I = \frac{1}{2} \frac{A^2}{\rho v} \quad (14.3)$$

segundo a qual, para uma dada oscilação de pressão, a intensidade sonora é inversamente proporcional ao produto ρv , que é a impedância acústica do meio em que o som está se propagando. Para a água, esse produto é cerca de 3.500 vezes maior do que para o ar, o que mostra quão importante é a função da orelha média em aumentar a pressão a um fator de aproximadamente 26.

Dois músculos, o **tensor do tímpano** e o **estapédio** (o menor músculo em todo nosso organismo), têm um importante papel de proteção (Figura 14.9). Ambos, quando ativados, reduzem a mobilidade e, portanto, a amplitude de oscilação, respectivamente, do tímpano e do estribo.

Na presença de sons muito intensos, esses mecanismos reduzem a probabilidade de lesões na orelha média e nas delicadíssimas estruturas da orelha interna, mas com a condição que tais sons intensos não surjam repentinamente, pois a latência da contração reflexa desses músculos é de cerca de 100 ms. A onda sonora do estouro de uma bexiga, por exemplo (Figura 14.4E), tem um tempo de subida a valores de pressão muito alta em menos de uma fração de milissegundo e, portanto, não há tempo hábil para a contração dos músculos da orelha média, com sua ação protetora. Em muitas outras circunstâncias mais graduais, como na passagem de uma motocicleta muito ruidosa na rua, a ação desses músculos é muito importante em preservar nosso sistema auditivo.

Orelha interna

MECANISMO DE TRANSDUÇÃO

O destino final das oscilações de pressão presentes no ar, através das oscilações do tímpano e dos ossículos da orelha média, é a **cóclea** (Figura 14.10A), uma estrutura com a forma de um caracol, com cerca de duas voltas e meia, composta por três túneis espiralados, as **rampas vestibular, média e timpânica** (Figura 14.10B).

As rampas vestibular e timpânica têm continuidade no ápice da cóclea por uma pequena abertura chamada de **helicotrema** e são preenchidas por um líquido, a **perilinf**, de composição semelhante ao plasma e ao líquido cefalorraquidiano (liquor), rico em íons sódio. Entre essas duas, a rampa média é preenchida por um líquido mais semelhante ao hialoplasma, rico em íons potássio, a **endolinf**. Este é um detalhe importante no processo de transdução do estímulo sonoro, sendo esse o líquido que banha as células ciliares, as transdutoras de vibrações mecânicas em potenciais de ação.

Como descrito anteriormente, as vibrações do estribo agem sobre a janela oval, causando oscilações de pressão na perilinf que, por sua vez, causa vibrações na janela redonda e nas estruturas elásticas da rampa média. Na rampa média se situa o órgão de Corti, mostrado na Figura 14.10C, onde ocorre a transdução do som, as oscilações mecânicas dando origem a impulsos nervosos nos neurônios que fazem sinapse com as células ciliares. Nessa estrutura acabam as oscilações mecânicas e se iniciam os eventos elétricos que ativam o sistema nervoso, dando, finalmente, origem à percepção auditiva.

O **Órgão de Corti** consiste em uma saliência na membrana basilar, com quatro linhas de células ciliares que seguem a espiral da cóclea. As células ciliares são fixadas em uma matriz de células de sustentação, com os cílios livres, em contato com uma membrana de cobertura, chamada de **membrana tectorial**. As três linhas de células ciliares mais afastadas do eixo da cóclea, ditas externas, têm função distinta das células ciliares internas, que se encontram mais próximas ao eixo da cóclea. As células ciliares internas estão em menor número (cerca de 3.500 em cada cóclea, contra 12.500 células ciliares externas), mas são as mais importantes no processo de transdução, recebendo 90% da inervação do gânglio coclear. A distribuição de cílios é diferente nas duas classes de células, mais em forma de “V” nas externas. As células ciliares externas recebem ampla inervação eferente e sua função parece estar mais

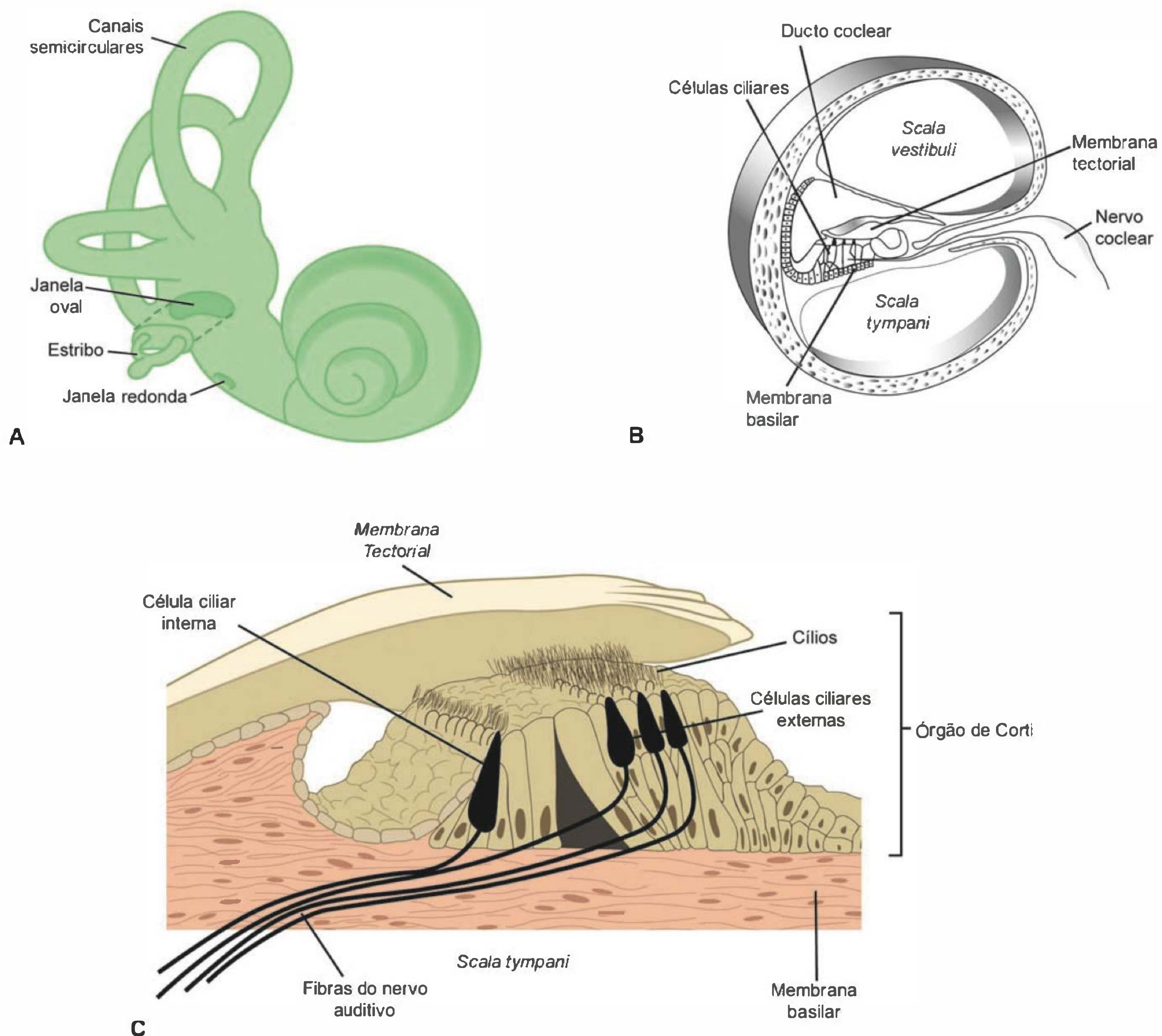


Fig. 14.10 Estrutura da cóclea.

vinculada a um processo de amplificação das oscilações mecânicas do órgão de Corti do que à detecção direta do estímulo mecânico.

O mecanismo pelo qual ocorre a transdução nas células ciliares internas é mostrado na Figura 14.11. As oscilações da rampa média levam a movimentos de cisalhamento entre as membranas basilar e tectorial, mudando, assim, o ângulo dos cílios em relação ao eixo das células ciliares (Figura 14.11). A mudança do ângulo formado pelos cílios em relação ao eixo das células ciliares (Figura 14.11) afeta canais iônicos na membrana da célula por ação mecânica direta de proteínas filamentosas, ligadas ao citoesqueleto dos cílios. Uma deformação dos cílios em direção ao cinocílio (o mais longo dos cílios) leva à abertura de canais para potássio nos próprios cílios, enquanto deformação

no sentido oposto fecha esses canais que, em condições basais, têm uma probabilidade baixa, mas não nula, de estarem abertos. Deformação na direção perpendicular não afeta os canais. Considerando que a membrana apical das células ciliares é banhada por endolinfa, rica em potássio, enquanto a membrana basolateral é banhada por um meio interno rico em sódio, a abertura dos canais leva à entrada de potássio por gradiente elétrico, o interior da célula ciliar sendo negativo. A entrada de potássio na célula despolariza a membrana, provocando a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem, com conseqüente entrada de íons cálcio. Os íons cálcio levam à fusão de vesículas na membrana basolateral e à liberação de um neurotransmissor (provavelmente glutamato) na fenda da sinapse do neurônio que inerva a célula ciliar. A ação do neuro-

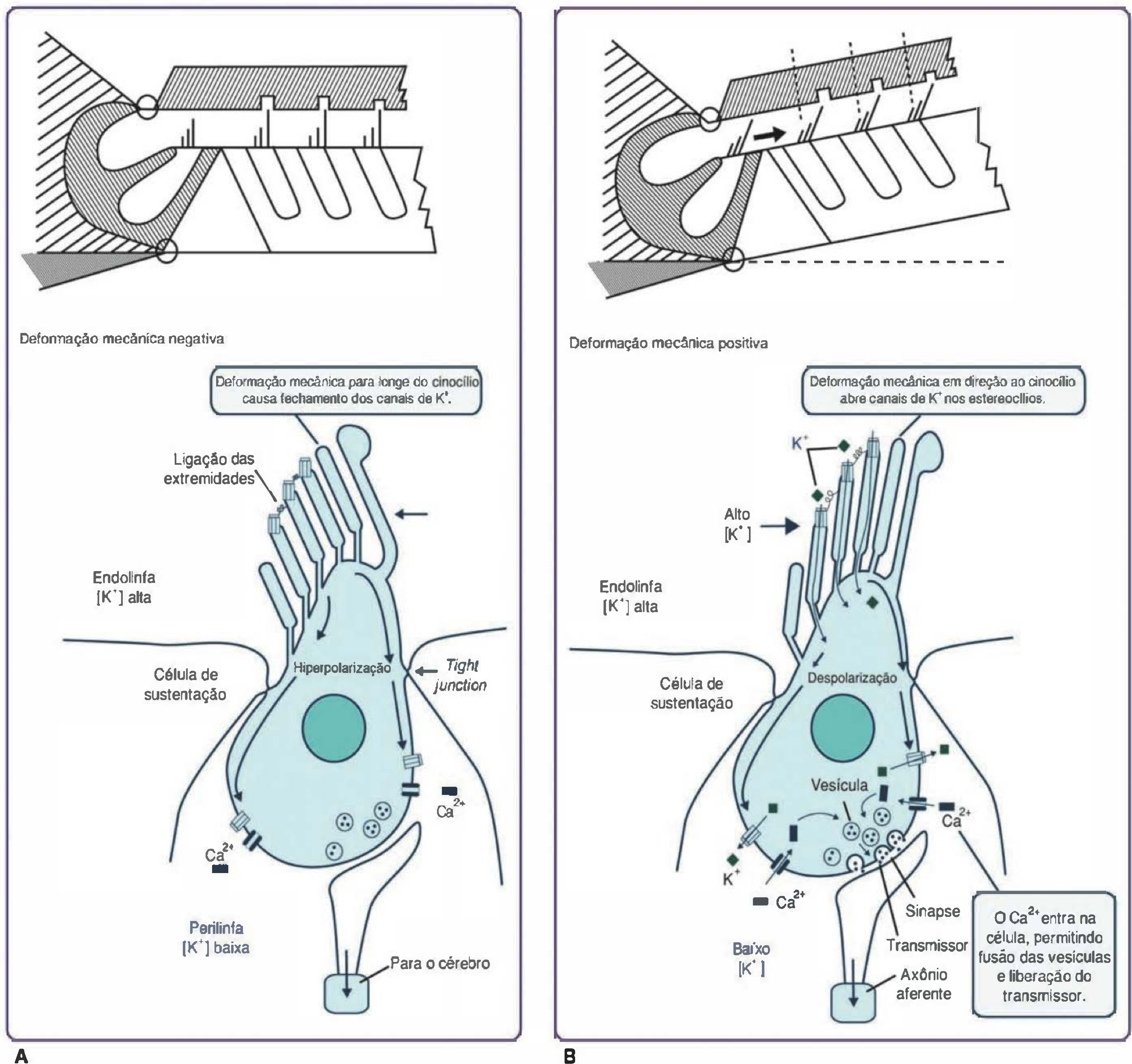


Fig. 14.11 Modelo funcional da excitação das células ciliares do órgão de Corti. Deformação mecânica negativa (A) e positiva (B) com percepção.

transmissor sobre o neurônio aferente leva à produção de potenciais de ação, com maior probabilidade quanto maior for a liberação de neurotransmissor.

CODIFICAÇÃO DE FREQUÊNCIA

As estruturas elásticas da rampa média, sobretudo a membrana basilar, respondem de forma diferenciada às diferentes frequências de oscilação do estribo, por um fenômeno puramente físico, de ressonância mecânica. Conforme a frequência, uma dada porção da membrana basilar entra em ressonância, vibrando, portanto, com amplitude maior do que qualquer outra porção. A membrana basilar, contra-intuitivamente, ressoa para

frequências altas na base e para frequências baixas no ápice (Figura 14.12). Isto se deve a sua maior rigidez na base do que no ápice, e também ao fato de ser mais estreita na base, alargando-se em direção ao ápice. Isso significa que, conforme a posição ao longo da cóclea, as células ciliares respondem preferencialmente a uma certa faixa de frequências bem definidas – quanto mais próximas do ápice, mais baixas as frequências.

Esta organização é descrita como **tonotópica**, por haver uma sequência decrescente de frequências (**tono**), ao longo do caminho da janela oval para o helicotrema. Por mera ressonância mecânica, tal organização encaminha, para cada célula ciliar, uma faixa preferencial de

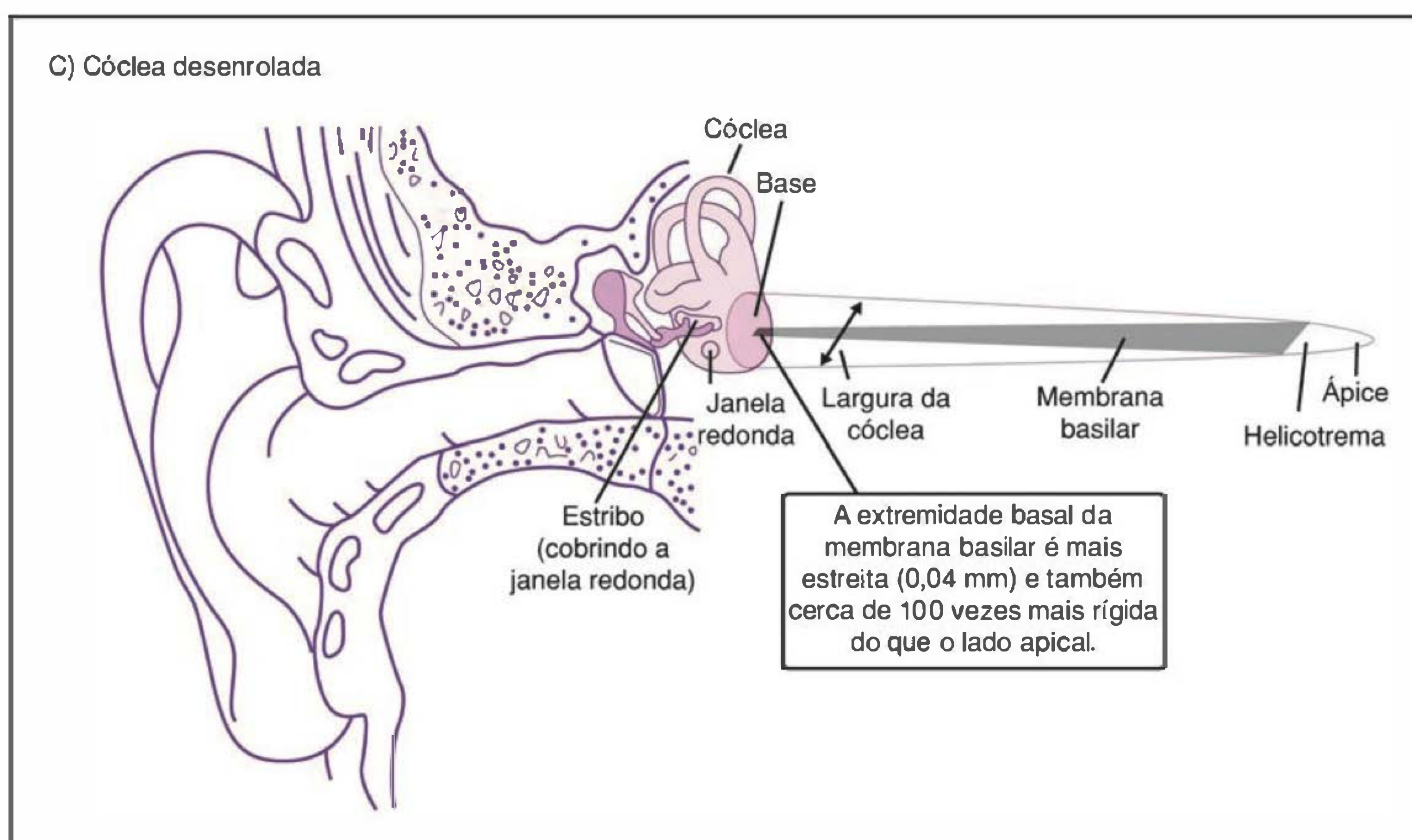
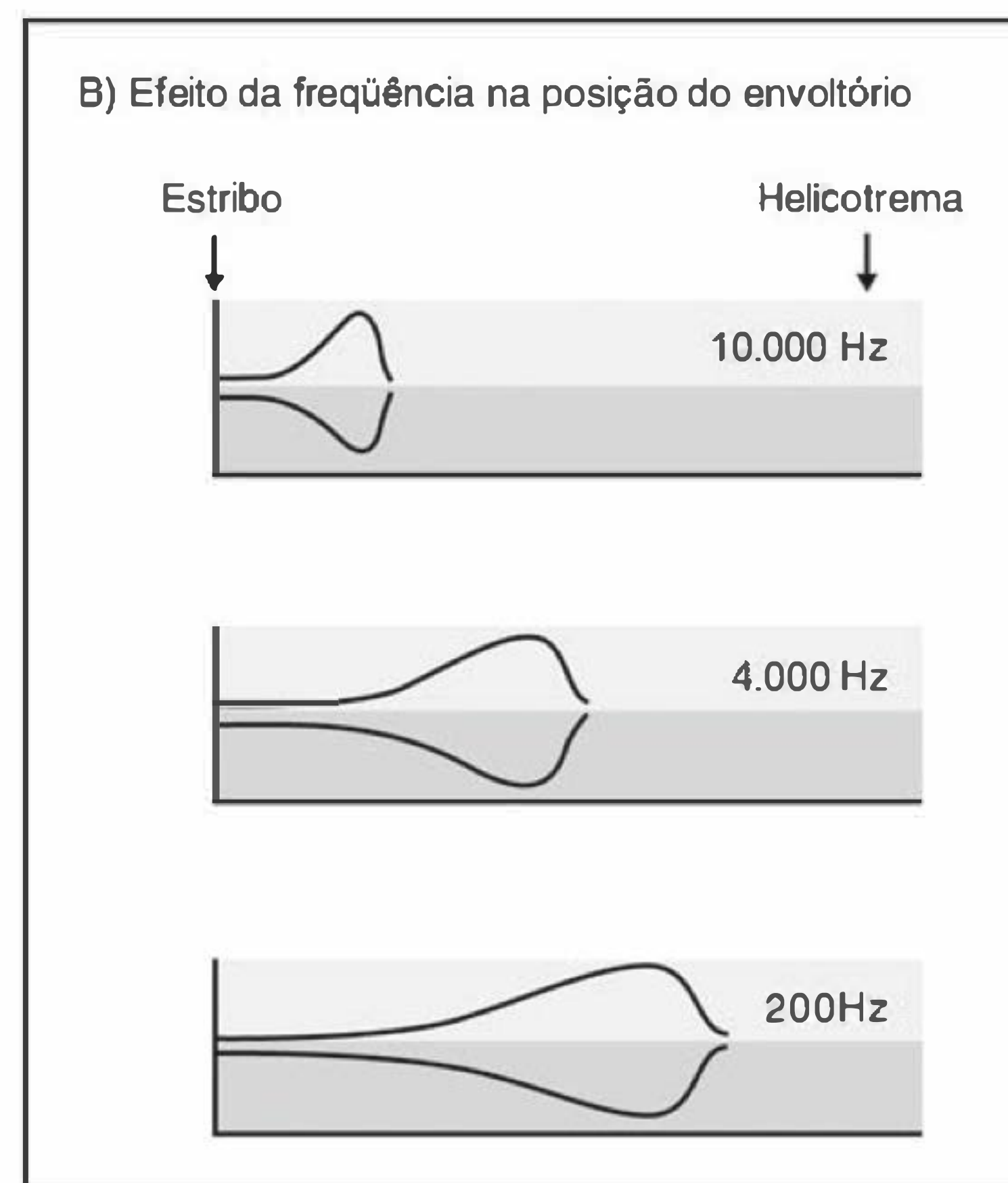
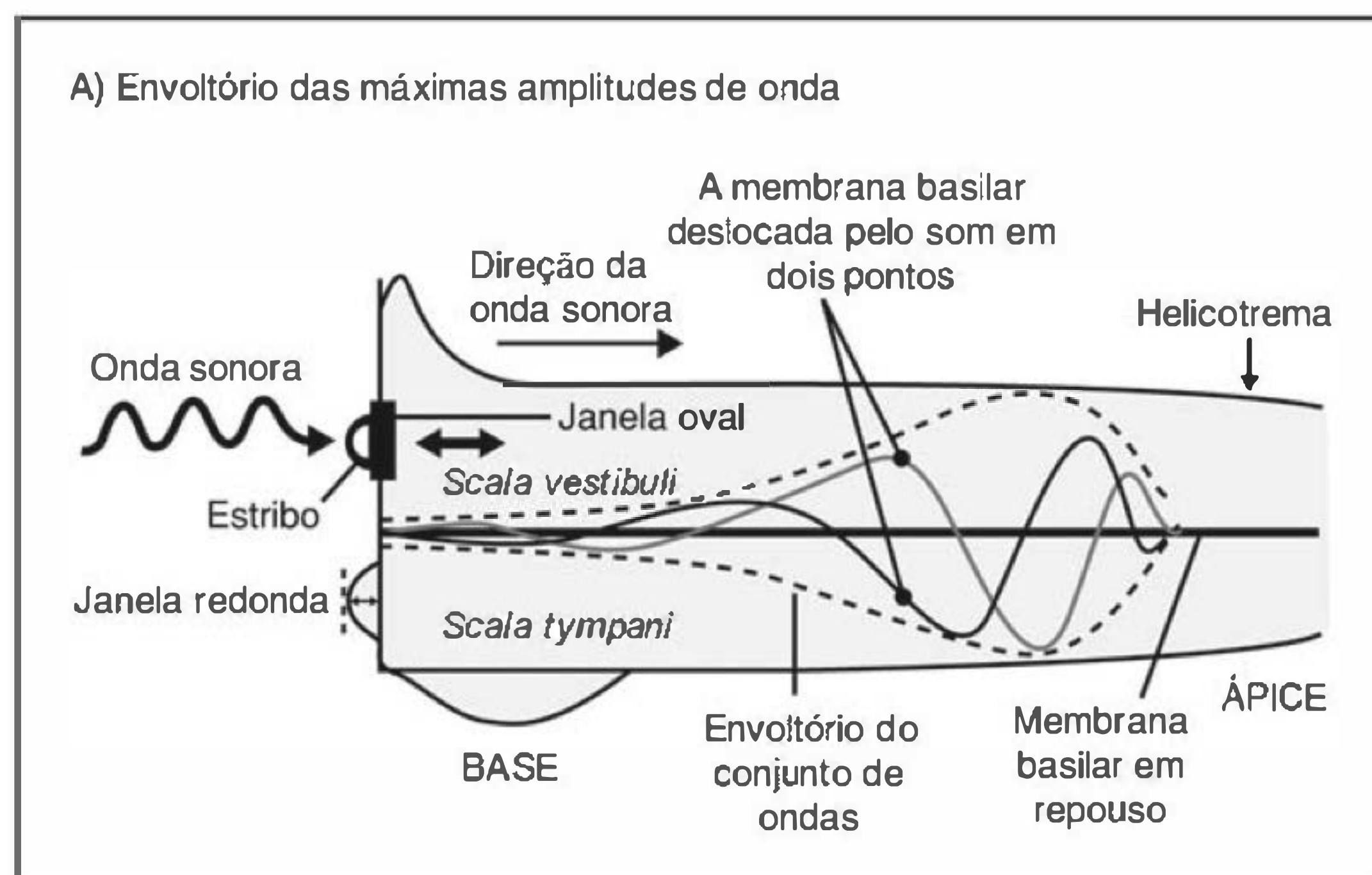


Fig. 14.12 Modelo funcional da membrana basilar e suas inter-relações anatômicas.

frequências sonoras. Deste modo, há uma codificação da frequência do som pela população de células ciliares ativadas por aquele som, um fato descrito como "teoria da localização" (*place theory*).

Há um segundo mecanismo de codificação de frequências, eficaz, sobretudo, em frequências mais baixas, não superiores a 3 kHz. O tempo de resposta para a abertura dos canais de potássio na membrana apical é muito curto, da ordem de algumas dezenas de microssegundos, e a liberação de potenciais de ação pelo **neurônio do gânglio coclear** ocorre

muito rapidamente e em dada posição da deformação dos cílios. O sinal elétrico enviado ao sistema nervoso central pelos neurônios do gânglio coclear em consequência da deformação periódica das células ciliares, portanto, se dá em salvas, sincronizadamente à deformação mecânica da membrana basilar. Dessa forma, o intervalo de tempo entre as salvas também codifica a frequência do som.

A resposta de uma dada célula ciliar em função da frequência do estímulo sonoro é dada pela Figura 14.13A, que mostra como os dois mecanismos anteriores levam à

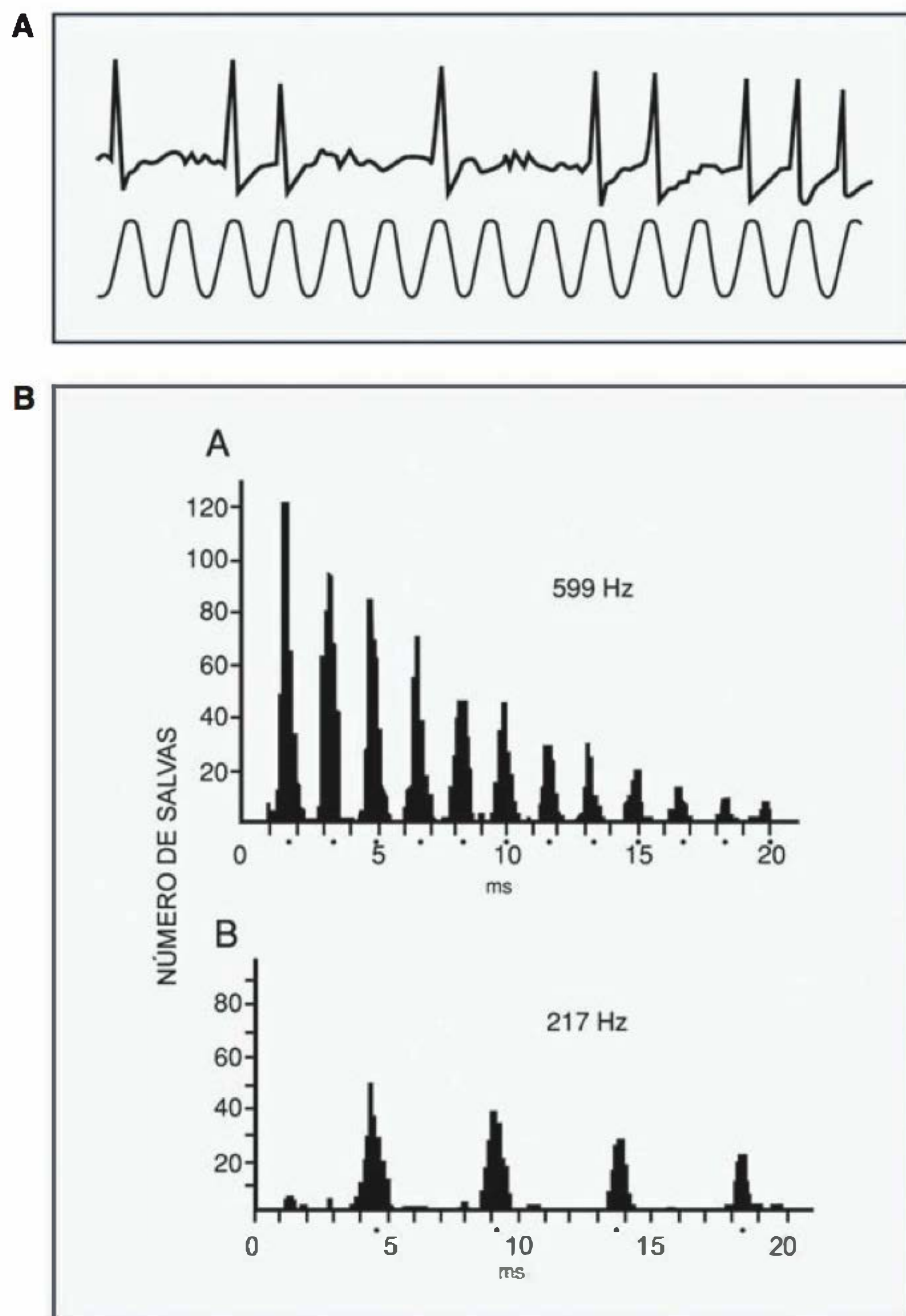


Fig. 14.13 (A) Resposta da célula ciliar em função da frequência do som. (B) Codificação da frequência do estímulo sonoro.

codificação da frequência do estímulo sonoro pela via na qual nasce o potencial de ação no momento da transdução (Figura 14.13B).

VIAS AUDITIVAS: ORGANIZAÇÃO ANATÔMICA E FUNCIONAL

Organização tonotópica das vias auditivas

As aproximadamente 15.000 células ciliares em cada cóclea são inervadas por axônios de células nervosas cujo corpo celular se situa perto da cóclea, no gânglio coclear.

Há uma relação entre frequência da onda sonora (isto é, altura do som) e a região da cóclea que é maximamente ativada por este som. Este fato foi denominado **tonotopia**.

A tonotopia presente na cóclea é mantida ao longo de toda a via auditiva, desde o receptor auditivo até o córtex auditivo primário.

Algo semelhante ocorre nas vias visuais, em que a organização é **retinotópica**, ou seja, cada região do córtex visual primário recebe aferências apenas de uma região correspondente da retina.

Ao longo do caminho entre a cóclea e o córtex auditivo primário, a informação gerada por estímulos sonoros passa

por diversas estruturas que exercem variadas funções. Sinais oriundos de cada cóclea atingem os dois hemisférios cerebrais, mas com maior intensidade o hemisfério contralateral.

Como mostrado na Figura 14.14, a primeira sinapse das fibras do nervo coclear ocorre nos núcleos cocleares (ventral e dorsal) que se situam no bulbo ipsilateral. Os alvos dos núcleos cocleares são múltiplos:

- Núcleos da oliva superior, na ponte (principalmente contralateral); estes se projetam para os colículos inferiores, no mesencéfalo. O feixe de fibras que cruza a linha média é conhecido como corpo trapezóide.
- Núcleo do lemnisco lateral, na ponte contralateral; e, de lá, novamente, há projeções para o colículo inferior, sempre contralateral.
- Para o colículo inferior contralateral, diretamente.
- Formação reticular ipsilateral, que se projeta para áreas inespecíficas do tálamo e, de lá, para áreas difusas do córtex, e não apenas para o córtex auditivo primário, como as três vias anteriores.

Os colículos, alvos diretos e indiretos das primeiras três projeções, finalmente, lançam axônios para o núcleo geniculado medial do tálamo (diencéfalo) que, por sua vez, se projeta para o córtex auditivo primário, onde se inicia o processo de percepção auditiva consciente.

A quarta projeção, via formação reticular, tem uma função muito diferente, de geração de alerta e manutenção do estado de vigília. Frequentemente, esta última via reticular é chamada de **via inespecífica** e está presente em todas as entradas sensoriais, sendo seu efeito de alerta independente da modalidade sensorial. Ao contrário, as primeiras três projeções formam uma **via específica**, pela qual a experiência auditiva se torna consciente e, sobretudo, bem distinta das outras entradas sensoriais.

Das etapas de processamento ao longo do caminho entre a cóclea e o córtex primário, as duas mais conhecidas são as que comparam os sinais oriundos de cada cóclea e que permitem determinar a direção de onde veio o som, e as que dão origem a reflexos motores, em particular o reflexo de orientação, no qual os colículos superiores participam de forma determinante.

No córtex auditivo ocorre codificação das informações auditivas em termos de altura (som grave ou agudo), local e volume (intensificação do som). Nas áreas auditivas associativas situadas ao redor do córtex auditivo primário ocorre um processamento superior, de interpretação da informação, que inclui a compreensão da linguagem e a apreciação da música, duas das mais importantes funções cognitivas do sistema auditivo.

Comparação dos sinais gerados nas duas orelhas

O som emitido por uma fonte sonora situada à esquerda do ouvinte chegará à orelha esquerda uma fração de segundo antes que na orelha direita. Chegará também com intensidade um pouco maior na orelha esquerda, pois a cabeça do ouvinte é um obstáculo no caminho do som até a orelha direita. Finalmente, haverá, também, uma pequena alteração no timbre do som nas duas orelhas, pois o efeito da cabeça é

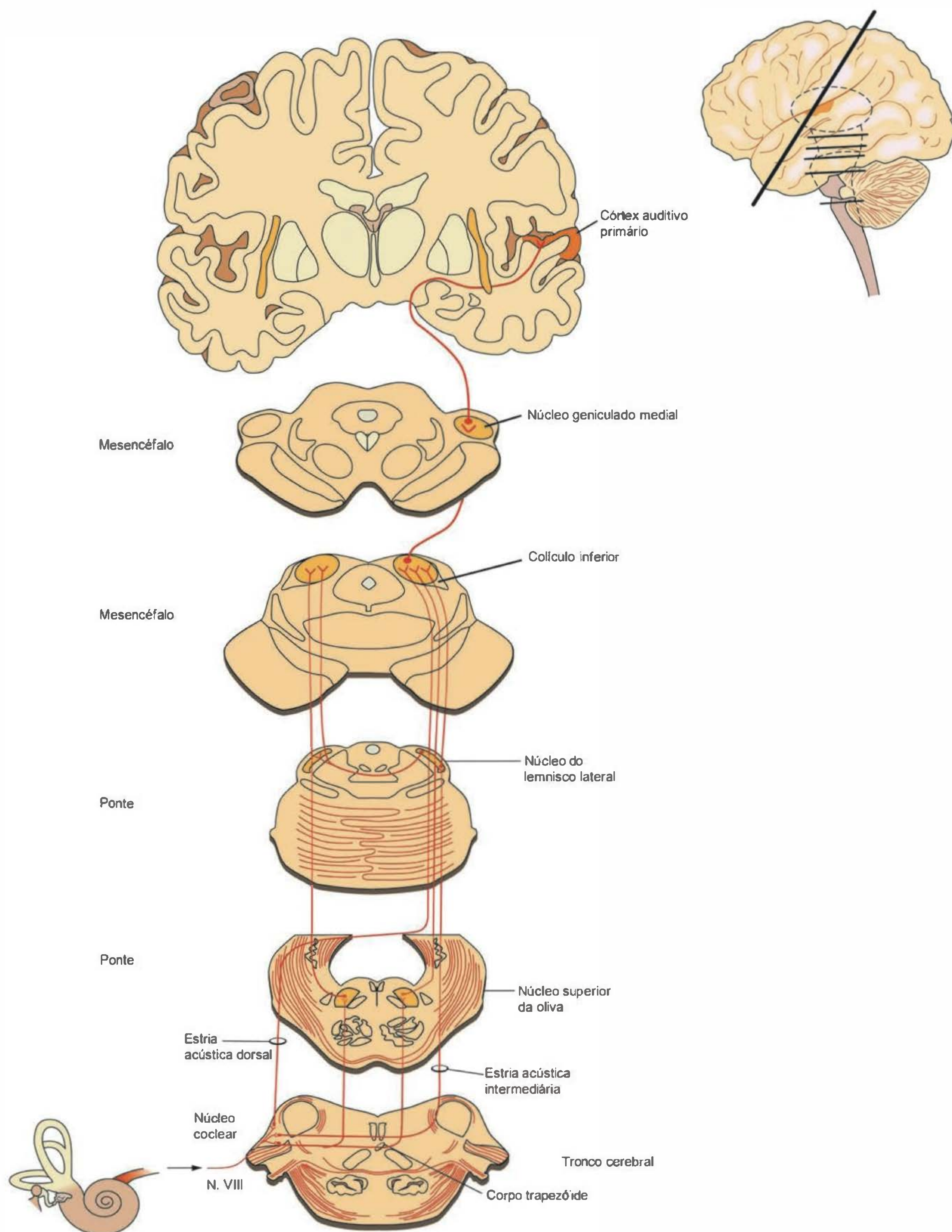


Fig. 14.14 Esquema das vias nervosas centrais na audição. (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 4th ed. McGraw-Hill, 2000, 975: 49-10.)

maior para frequências altas do que para frequências baixas, como mostrado na Figura 14.6. Apesar de essas diferenças serem muito pequenas, nosso sistema auditivo é suficientemente sensível para detectá-las e o processamento dessa informação dá origem à percepção da direção de onde vem o som. Interessante é que, para cada pessoa, as diferenças nos sinais acústicos que chegam às duas orelhas são função da forma e tamanho dos pavilhões auditivos, da cabeça e também do tórax, de forma que o processamento central de cada um é adaptado à situação específica do indivíduo e, portanto, levemente diferente de uma pessoa para outra. Finalmente, uma outra pista útil na detecção da direção de onde vem um som pode ser obtida girando-se a cabeça de maneira a alterar as diferenças interauriculares.

Quando o som vem de uma direção diretamente à frente, acima ou atrás do ouvinte, não há diferença no tempo em que o som é recebido pelas duas orelhas. Mesmo assim, ecos (reflexões do som por objetos no ambiente) permitem, muitas vezes, a determinação da direção da fonte sonora, mas erros na identificação da direção de sons que se originam no plano médio são mais frequentes do que erros em identificar se um som vem da direita ou da esquerda.

Importantes nesta comparação de sinais oriundos das duas cócleas são:

- i. A **oliva superior medial**, que possui circuitos que detectam atrasos na chegada de sinais das duas orelhas com precisão de uma dezena de microssegundos. Com isso, é possível determinar o ângulo no plano horizontal de onde chega o som com uma precisão de poucos graus, sendo a diferença máxima entre a chegada de sons nas duas orelhas de algumas centenas de microssegundos. Esse mecanismo é particularmente eficaz para sons graves, ou de comprimento de onda longo, pois o efeito de atenuação da cabeça é pouco eficaz, e, também, pelo fato de os potenciais de ação disparados pelas células ciliares serem bem sincronizados com o movimento dos cílios para frequências mais baixas.
- ii. A **oliva superior medial**, por outro lado, é sensível a diferenças de intensidade do som que chega às duas orelhas e também contribui para a determinação da direção da qual chega o som. Esse mecanismo é particularmente eficaz para sons agudos, com comprimentos de onda inferiores a 20 cm, para os quais a cabeça apresenta um obstáculo importante, que atenua o sinal sonoro em seu caminho de uma orelha para a outra.

Controle eferente da audição

Da mesma forma que em outros canais sensoriais, na audição também há mecanismos centrais pelos quais a sensibilidade do sistema é alterada por um comando nervoso central, conforme requer a situação. Um exemplo bastante evidente de controle sensorial eferente é a contração da pupila toda vez que aumenta o nível de iluminação no ambiente, mantendo a quantidade de luz que chega até a retina dentro de certos limites. Já foram mencionados, na orelha média, os dois menores músculos no nosso organismo, o tensor do tímpano e o estapédio. A contração do primeiro muda levemente a forma cônica do tímpano, diminuindo o ângulo do vértice, mas, sobretudo, torna

a membrana mais rígida e, portanto, reduz as excursões decorrentes das oscilações na pressão. A contração do segundo limita as excursões do estribo, limitando, assim, a amplitude das oscilações de pressão nos líquidos da cóclea. Essas duas formas de controle eferente são mecanismos de proteção, importantes quando os níveis sonoros são muito elevados e, possivelmente, lesivos. Em tais circunstâncias, mecanismos reflexos desencadeados pelo estímulo sonoro acionam esses dois músculos.

Há evidência de mais um mecanismo, que, ao contrário, age como amplificador do sinal sonoro, importante quando os níveis de estimulação são baixos. Dos dois tipos de células ciliares da cóclea, as células internas recebem apenas 10% da inervação aferente, mas muitas fibras eferentes. Essas células não apenas geram sinais elétricos quando deformadas, mas também respondem mecanicamente quando estimuladas eletricamente. Tem sido proposto, portanto, que essas células contribuam para a detecção de estímulos sonoros, amplificando ativamente as oscilações mecânicas do órgão de Corti. Ou seja, havendo alguma oscilação mecânica muito discreta na cóclea, em decorrência de um som fraco no ambiente, o sinal elétrico gerado pela transdução das células ciliares externas e internas levaria a uma resposta central em ressonância com a entrada sensorial, que levaria à amplificação das oscilações mecânicas do órgão de Corti que, por sua vez, amplificaria os sinais elétricos gerados pelas células ciliares, tornando o sinal mais evidente. Evidência a favor de um papel mecanicamente ativo das células ciliares foi a descoberta da emissão de sons pela orelha interna, em 1978. A aplicação de um estímulo sonoro rápido (um “clique”) por meio de um alto-falante miniaturizado no meato acústico leva a uma resposta ativa do sistema auditivo, que **emite** um som que pode ser captado. Em repouso, também, a maioria das pessoas apresenta a emissão espontânea de sons, que podem ser registrados por um microfone no meato acústico. A origem desses sons é tida como atividade das células ciliares externas, e anomalias nas emissões otoacústicas é indicadora de perda auditiva coclear. Tais testes são particularmente importantes em recém-nascidos.

INTEGRAÇÃO CENTRAL DA PERCEPÇÃO AUDITIVA

Comunicação verbal

A importância da linguagem falada tanto na organização social como nos rumos da evolução do sistema nervoso central de nossa espécie não pode ser superestimada. A comunicação verbal permite a coordenação eficaz de atividades em grupo e facilita muito a transmissão precisa de conhecimentos. Facilita, assim, o aprendizado e, portanto, o estabelecimento de culturas.

Provavelmente, é na comunicação verbal que há o maior desafio de integração central dos diferentes parâmetros físicos de um estímulo sonoro. A partir da frequência, amplitude e fase das ondas sonoras, entendemos o conteúdo semântico das frases, determinamos em que direção está nosso interlocutor, se é homem ou mulher, e, aspectos ainda mais sutis, individuar quem ele ou ela é (se for uma pessoa conhecida), se o que está sendo dito é

uma pergunta ou uma afirmação, se a pessoa está calma ou excitada, e pelo tom podemos, às vezes, até desconfiar de que o que está sendo dito não seja verdadeiro.

Nas línguas humanas a transferência de informação é muito rápida, plástica e dá margem a registros permanentes por meio da escrita, o que nos libera da necessidade do contato pessoal para a comunicação. Mesmo que sejam possíveis outras formas bastante eficazes de comunicação, como demonstrado pelo uso da língua de sinais por surdos, a comunicação por línguas faladas tem sido dominante e determinante não apenas no desenvolvimento cultural, mas nos próprios rumos da evolução de todo nosso sistema nervoso.

LEITURA ADICIONAL

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Princípios da Neurociência*, 1.^a ed., Cap. 30 (A audição), São Paulo: Manole, 2003, pp. 590-613.
2. Kingsley RE. *Manual de Neurociência*. 2.^a ed., Cap. 11 (O sistema auditivo), Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001, pp. 292-321.
3. Lent R. *Cem Bilhões de Neurônios*. Cap. 8 (Os sons do mundo), São Paulo: Atheneu, pp. 241-270.
4. Nussenzveig HM. *Curso de Física Básica*. Vol. 2, Fluidos, Oscilações e Ondas, Calor, 2.^a ed., Cap. 6 (Som), São Paulo: Edgard Blücher, 1983, pp. 194-250.
5. Purves D *et al.* *Neurociências*, 2.^a ed., Cap. 13 (O sistema auditivo), Porto Alegre: Artmed, 2005, pp. 275-296.

CAPÍTULO 15

OLFAÇÃO

Bettina Malnic

Características ecológicas e importância funcional da olfação

Recepção, transdução e codificação dos odores

A anatomia do sistema olfatório

O órgão vomeronasal e a detecção de feromônios

Receptores olfatórios e transdução de sinal

Receptores para feromônios

Organização molecular do sistema olfatório

Um código combinatorial para a discriminação de odores

Submodalidades olfativas

Integração central da percepção olfativa

CARACTERÍSTICAS ECOLÓGICAS E IMPORTÂNCIA FUNCIONAL DA OLFAÇÃO

O **sentido do olfato** em mamíferos é responsável pela detecção de compostos químicos presentes no meio ambiente. Como resultado, o sistema olfatório regula uma série de funções, como respostas emocionais (ansiedade, medo, prazer), funções fisiológicas, funções reprodutivas e comportamentos sociais. Apesar de nossas habilidades olfatórias não serem tão desenvolvidas como as de, por exemplo, cães e roedores, nós somos capazes de discriminar milhares de moléculas que apresentam estruturas químicas diversas. O homem pode, por exemplo, detectar o 2-isobutil-3-metoxipirazina, que é o componente aromático mais abundante em pimentões, em concentrações tão baixas como 0,01 nM. O nosso nariz funciona, portanto, como um dispositivo sensorial que nos permite determinar a composição química de um objeto-alvo, protegendo-nos de eventuais perigos. Através do olfato podemos verificar se um alimento está estragado, ou podemos, a partir do cheiro de fumaça, detectar a presença de um incêndio.

Como todos os sentidos, o olfato apresenta um papel importante em nossas vidas e está diretamente relacio-

nado à nossa qualidade de vida. A maioria dos sabores, por exemplo, é reconhecida principalmente através do sentido do olfato. Moléculas voláteis liberadas dos alimentos na boca entram na parte posterior da cavidade nasal (que tem comunicação com a cavidade bucal) e ativam os neurônios olfatórios. Sem o olfato seria muito mais difícil discriminarmos o gosto de um café ou de uma laranja. A cada ano, milhares de indivíduos apresentam problemas com o seu sentido do olfato. Essas pessoas podem tornar-se totalmente incapazes de sentir cheiros, ou apresentar uma diminuição na sua acuidade olfatória. Outras podem apresentar alterações na percepção de cheiros, por exemplo, um odorante que normalmente cheirava bem passa a cheirar mal. Além disso, o sentido do olfato pode ser um indicador de problemas de saúde: várias doenças são acompanhadas de deficiências olfativas, como as doenças de Parkinson e de Alzheimer, diabetes e obesidade. O envelhecimento também causa a perda de acuidade olfatória: em geral uma em cada dez pessoas com mais de 65 anos apresenta deficiência olfatória.

RECEPÇÃO, TRANSDUÇÃO E CODIFICAÇÃO DOS ODORES

A anatomia do sistema olfatório

Os neurônios responsáveis pela detecção dos odores situam-se no **epitélio olfatório**, que está localizado no alto da cavidade nasal, como indicado na Figura 15.1. Os homens apresentam uma área total de epitélio olfatório de aproximadamente 10 cm². Em comparação, os cães, que possuem uma sensibilidade olfatória bem maior que a do homem, apresentam uma área total de 100 cm² de epitélio olfatório. Os axônios dos neurônios olfatórios atravessam a placa cribiforme e formam sinapses com as células mitrais do bulbo olfatório, em regiões denominadas glomérulos. Os axônios das células mitrais, que formam o trato olfatório, fazem, por sua vez, sinapse com neurônios de outras regiões do cérebro.

O epitélio olfatório apresenta três tipos de células: os **neurônios olfatórios**, as **células suporte** e as **células basais**, que estão situadas na camada basal do epitélio (Figura 15.1). As células basais são células sensoriais imaturas que

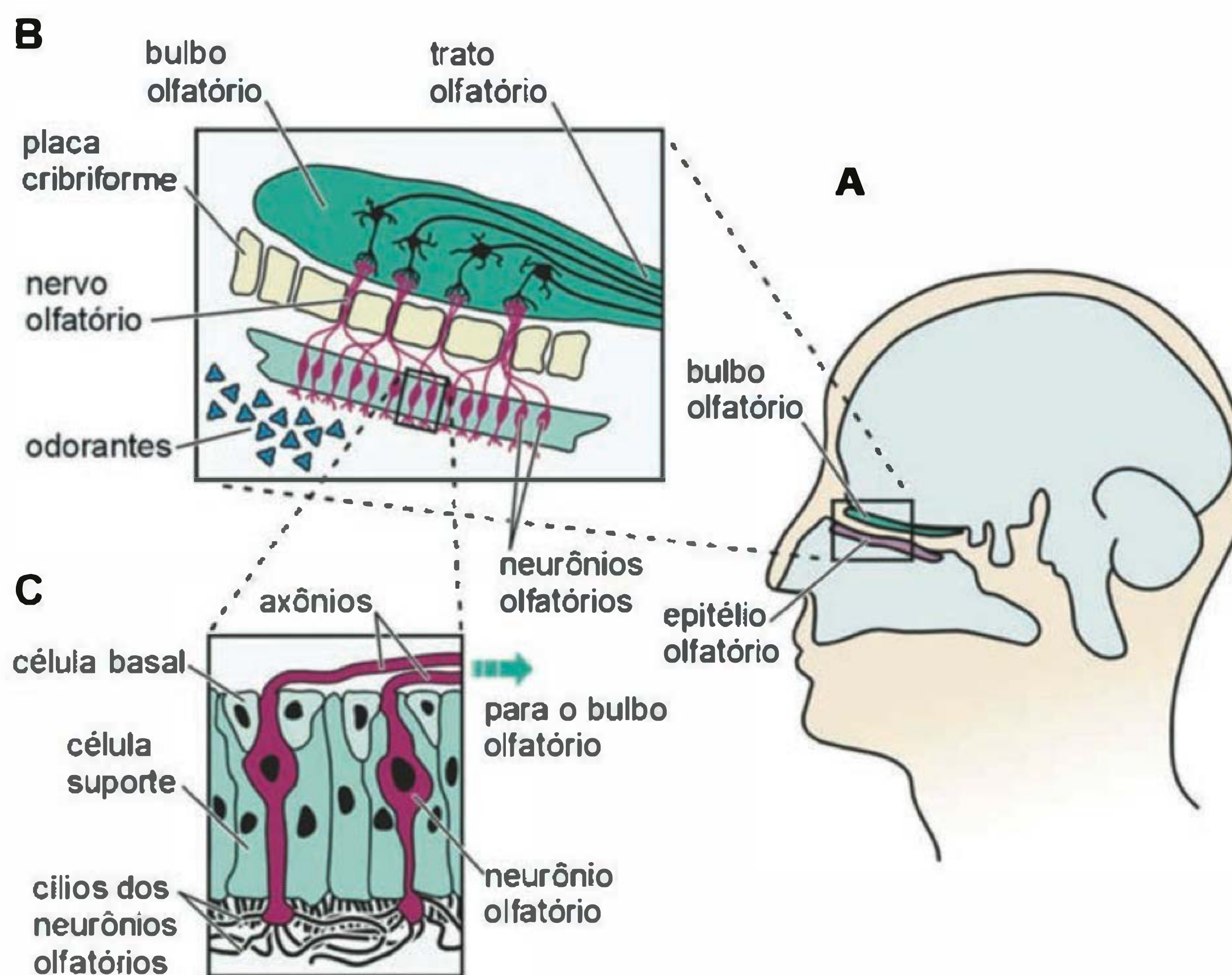


Fig. 15.1 Organização anatômica do sistema olfatório. (A) Corte através da cabeça mostrando a região olfatória. O epitélio olfatório está situado na região dorsal posterior da cavidade nasal. (B) O bulbo olfatório está separado do epitélio olfatório apenas por um osso fino (a placa cribriforme do osso etmóide) que apresenta perfurações, por onde passam os axônios dos neurônios olfatórios. Os axônios fazem sinapses com as células mitrais do bulbo olfatório, formando estruturas esféricas denominadas glomérulos. Os axônios das células mitrais formam o trato olfatório e fazem sinapses com neurônios de outras regiões olfatórias do cérebro. (C) Estrutura celular do epitélio olfatório. O epitélio olfatório apresenta três tipos principais de células: as células suporte, as células basais, situadas na camada basal do epitélio, e os neurônios olfatórios.

são capazes de se desenvolver em neurônios olfatórios. Os neurônios olfatórios são, portanto, diferentes de outros tipos de neurônios no sentido de que apresentam uma vida curta (30 a 60 dias) e são continuamente repostos a partir das células da camada basal. Os neurônios olfatórios são células nervosas bipolares. Cada neurônio olfatório estende, a partir de seu pólo apical, um único dendrito para a superfície do epitélio. Do dendrito partem cílios que estão em contato direto com o muco que recobre o epitélio. A partir do pólo basal do neurônio olfatório, um único axônio projeta-se em direção ao bulbo olfatório. O epitélio olfatório contém milhões de neurônios olfatórios que são especializados para a detecção de odores.

O órgão vomeronasal e a detecção de feromônios

Muitos mamíferos apresentam, além do sistema olfatório principal, um segundo órgão olfatório, denominado órgão olfatório acessório, ou **órgão vomeronasal**. Este órgão apresenta-se na forma de um tubo bilateral simétrico que se localiza na região anterior e ventral da cavidade nasal. Acredita-se que os neurônios vomeronasais, presentes dentro deste tubo, sejam responsáveis pela detecção de feromônios. Os **feromônios** são moléculas sem odor liberadas por um indivíduo que podem desencadear reações fisiológicas ou comportamentais em outros indivíduos de uma mesma espécie, como agressividade, medo ou atração sexual. Os axônios dos neurônios vomeronasais formam sinapses com

células mitrais de uma pequena região localizada na região dorsal do bulbo olfatório, chamada de bulbo olfatório acessório. Essas células mitrais enviam a informação recebida para regiões cerebrais envolvidas na regulação de comportamentos como, por exemplo, para a região do hipotálamo que controla a liberação de hormônios pela glândula pituitária, resultando na alteração do estado endócrino do animal.

Uma estrutura anatômica humana que corresponde ao órgão vomeronasal (chamada de Órgão de Jacobson) foi encontrada em fetos humanos. No entanto, em um estudo com 564 adultos, observou-se que 70% das pessoas não apresentam o Órgão de Jacobson. Além disso, nos indivíduos que o apresentam, não foi possível detectar a presença de neurônios vomeronasais funcionais. Não há evidências, portanto, de que exista Órgão de Jacobson funcional em humanos. No entanto, existem evidências de feromônios humanos. Um exemplo clássico de um efeito que seria regulado por um feromônio humano é o da sincronização dos ciclos menstruais em mulheres que moram juntas. Substâncias presentes no suor dessas mulheres seriam responsáveis por este efeito. A identidade dessas substâncias, assim como seu mecanismo de ação, são ainda desconhecidos. É possível que estes efeitos sejam mediados pelo sistema olfatório principal.

Receptores olfatórios e transdução de sinal

Odores são normalmente moléculas orgânicas pequenas e voláteis. Estas moléculas entram na cavidade nasal, onde

são detectadas pelos neurônios olfatórios, que são ativados e enviam sinais para o bulbo olfatório. Do bulbo olfatório a informação é enviada para outras regiões do cérebro, resultando na percepção consciente dos odores ou no desencadeamento de memórias e outros tipos de emoções.

Os neurônios olfatórios são especializados para a detecção de odores. Os seus cílios estão em contato direto com o muco que recobre o epitélio olfatório (Figura 15.1). Os odores são reconhecidos por receptores que estão presentes nos cílios dos neurônios olfatórios. Os receptores olfatórios pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G, isto é, apresentam sete domínios transmembranares putativos (Figura 15.2).

Aproximadamente 1.000 genes diferentes que codificam para receptores foram identificados em roedores, constituindo a maior família gênica descrita até hoje. O homem, por outro lado, apresenta por volta de 350 genes que codificam para receptores olfatórios funcionais. Apesar de estes receptores apresentarem uma estrutura semelhante entre si, as suas seqüências de aminoácidos são extremamente variáveis, e graças a isto são capazes de identificar um grande número de odores. Estima-se que o homem seja capaz de detectar por volta de 400.000 odores diferentes.

O mecanismo básico de transdução de sinal desencadeado pela ativação de receptores olfatórios por odores já é bastante conhecido. Como indicado na Figura 15.3, a ligação do odor ao receptor olfatório faz com que este ative a proteína Golf, que é um tipo de proteína G encontrada preferencialmente em neurônios olfatórios. A subunidade α da proteína G dissocia-se do complexo e ativa a adenilato ciclase, que produz AMPc. O AMPc liga-se ao canal olfatório CNGA2, que é regulado por nucleotídeos cíclicos, causando um influxo de íons Na^+ e Ca^{2+} . Além disso, canais de Cl^- dependentes de Ca^{2+} são ativados, causando um fluxo de Cl^- para fora da célula. A abertura desses canais despolariza a membrana, gerando um potencial de ação. Camundongos alterados geneticamente (*knock-out*) que não

apresentam Golf ou ACIII (adenilato ciclase) são anósmicos, ou seja, eles são incapazes de detectar odores, o que indica que estes componentes são realmente necessários para que a transdução do sinal por odores ocorra *in vivo*.

Receptores para feromônios

Recentemente duas famílias de receptores para feromônios que são expressos nos neurônios vomeronasais foram detectadas em roedores. Estes receptores também pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G, no entanto, suas seqüências de aminoácidos são muito diferentes das dos receptores olfatórios. Enquanto nos roedores aproximadamente 250 receptores de feromônio foram identificados, no homem, a grande maioria dos genes que codificam para receptores de feromônios são pseudogenes, isto é, não são funcionais. Juntamente com as evidências anatômicas descritas antes, estes achados indicam que o órgão vomeronasal não deve ser funcional em humanos.

Organização molecular do sistema olfatório

Uma vez identificados os genes que codificam para os receptores olfatórios, passou-se a estudar qual o seu padrão de expressão no sistema olfatório através de experimentos de hibridação *in situ* (Figura 15.4A). Estes experimentos são realizados da seguinte maneira: cortes coronais através da cavidade nasal ou do bulbo olfatório são seqüencialmente hibridados com sondas de RNA antisense diferentes, cada uma correspondendo a apenas um tipo de receptor olfatório. Através da localização das sondas, pode-se determinar a localização da expressão dos genes correspondentes. Neste estudo revelou-se que o sistema olfatório apresenta uma organização muito peculiar, que se resume em quatro pontos:

— Cada neurônio olfatório é capaz de expressar apenas um dos vários genes que codificam para receptores olfatórios. Observou-se que para cada tipo de sonda, apenas um dentre 1.000 neurônios no epitélio olfatório era marcado, e,

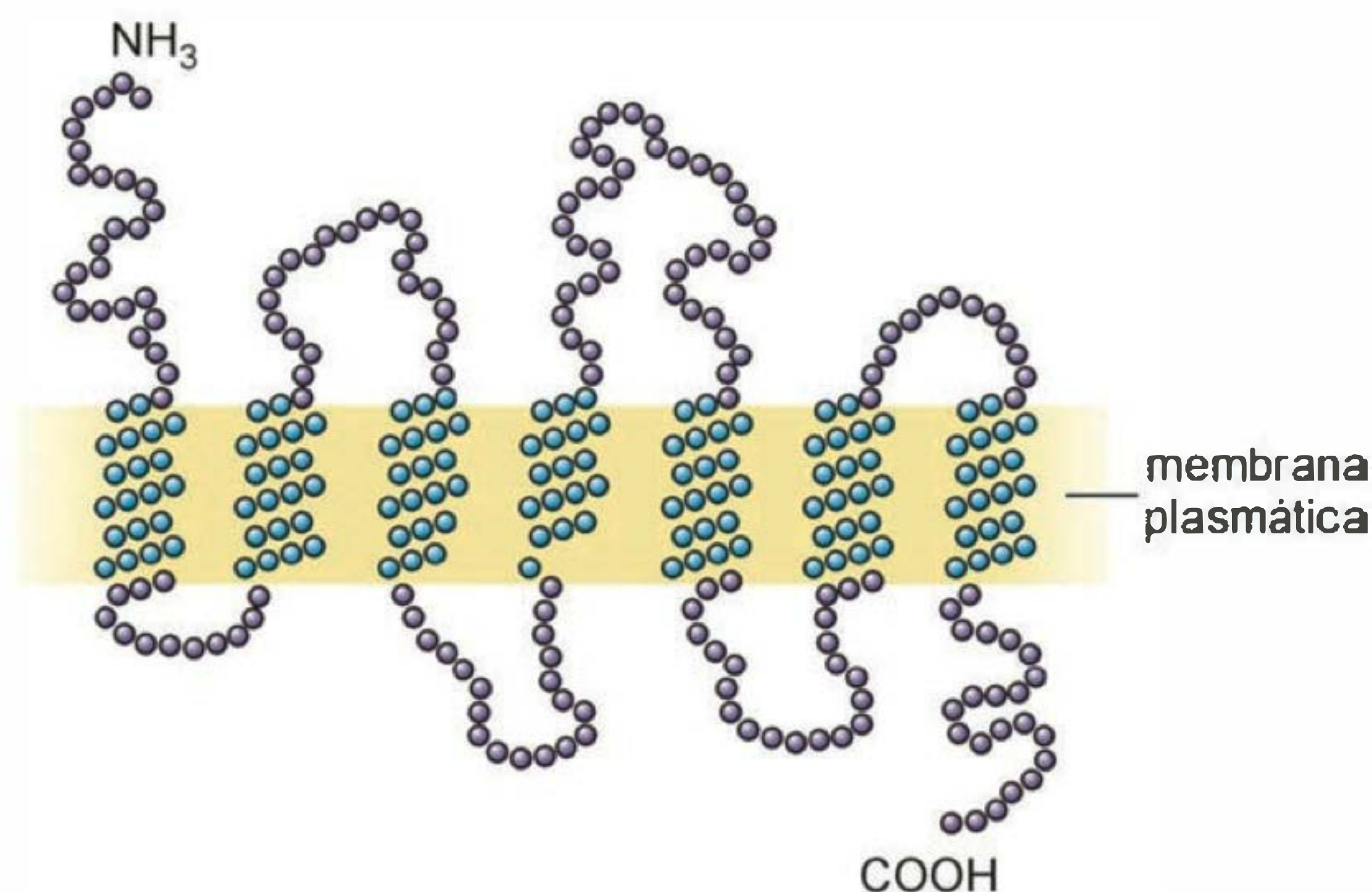


Fig. 15.2 Estrutura dos receptores olfatórios. Estes receptores pertencem à superfamília de receptores acoplados à proteína G e apresentam sete domínios hidrofóbicos que atravessam a membrana plasmática (indicados em azul-claro). A extremidade amino-terminal dos receptores situa-se na região extracelular e a extremidade carboxi-terminal na região intracelular.

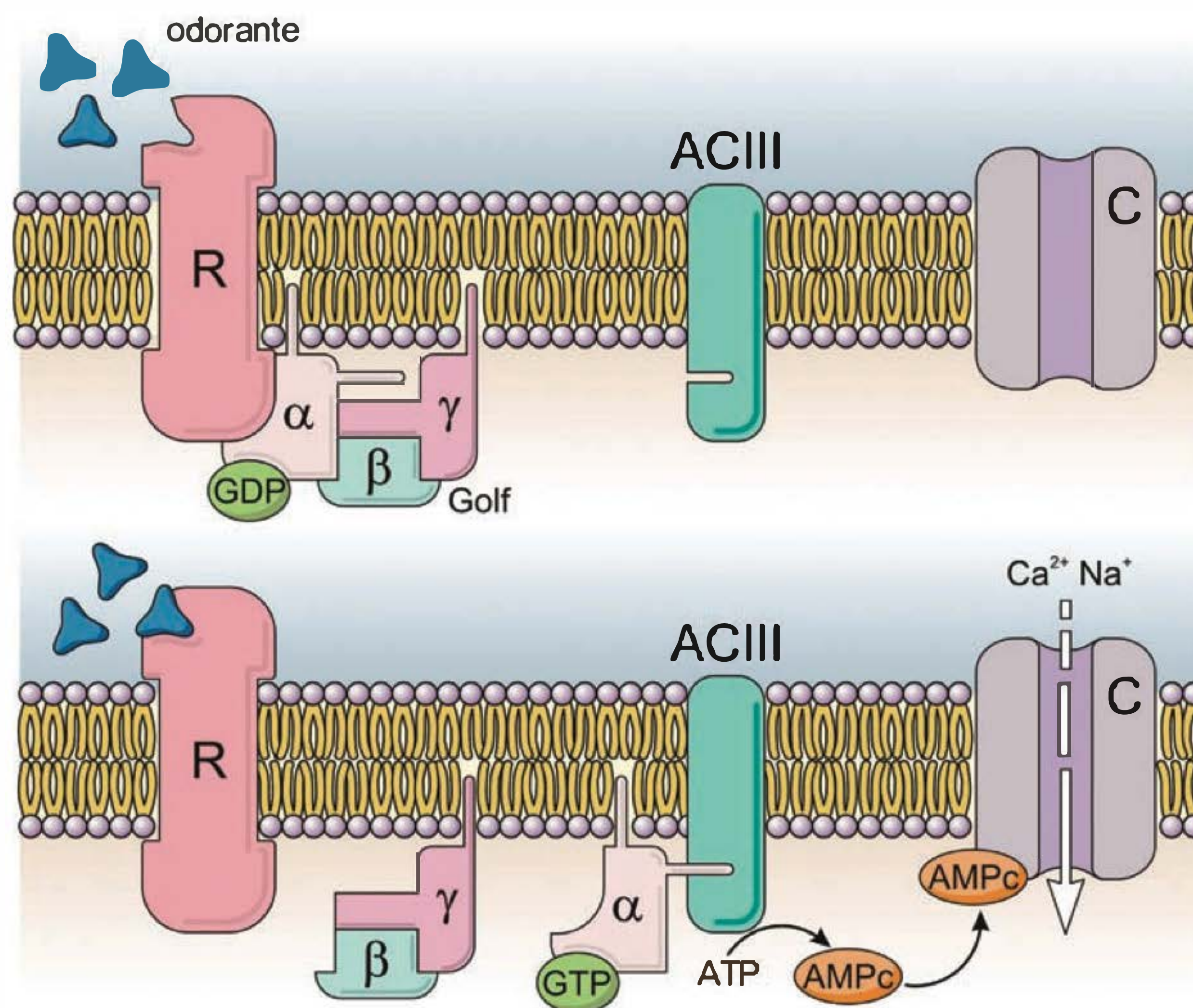


Fig. 15.3 Via de transdução do sinal de odores. Nos cílios dos neurônios olfatórios estão presentes os componentes que transformam o sinal resultante da ligação do odor ao receptor olfatório em um sinal elétrico que será transmitido para o cérebro. O odor se liga ao receptor olfatório (R), que ativa a proteína G. A proteína G é composta de três subunidades, α , β e γ . Na forma inativa, a subunidade α encontra-se ligada a uma molécula de GDP. Quando o receptor é ativado, este estimula a troca do GDP por um GTP, o que causa a dissociação da subunidade α do complexo trimérico. A subunidade α ativada é capaz de ativar a adenilato ciclase (ACIII), que produz AMPc a partir de ATP. O AMPc abre canais regulados por nucleotídeos cíclicos (C), causando um influxo de cátions, o que contribuirá para a geração de um potencial de ação.

portanto, estava expressando aquele determinado receptor. Como existem aproximadamente 1.000 genes que codificam para estes receptores, esses resultados indicaram que cada neurônio expressa apenas um desses 1.000 genes.

— Cada receptor olfatório é expresso em apenas uma dentre quatro zonas de expressão no epitélio olfatório, isto é, alguns receptores são expressos em neurônios situados na região dorsal, outros na região ventral do epitélio olfatório, como esquematizado na Figura 15.4B. Além disso, as quatro zonas do epitélio olfatório apresentam regiões correspondentes no bulbo olfatório, isto é, os axônios de neurônios olfatórios expressos na zona I do epitélio olfatório projetam-se para a zona I do bulbo olfatório, os axônios de neurônios olfatórios expressos na zona II do epitélio olfatório projetam-se para a zona II do bulbo olfatório, e assim por diante.

— Os axônios dos neurônios olfatórios que expressam um mesmo tipo de receptor olfatório convergem para um ou poucos glomérulos no bulbo olfatório, formando um mapa topográfico no bulbo olfatório onde cada um dos receptores está representado (Figura 15.4B). Portanto, no bulbo olfatório existem pelo menos 1.000 glomérulos, um para cada receptor.

— Por último, quando se comparam diferentes indivíduos de uma mesma espécie, observa-se que a localização dos glomérulos no bulbo olfatório que correspondem a um

mesmo receptor olfatório é a mesma. Ou seja, o mapa topográfico é semelhante entre diferentes indivíduos.

Os resultados descritos são indicativos de que a informação química presente no meio ambiente é organizada à medida que caminha em direção ao cérebro (primeiramente em zonas no epitélio olfatório e depois em um mapa topográfico no bulbo olfatório).

Um código combinatorial para a discriminação de odores

Como então podemos identificar tantos odores se apresentamos apenas 350 receptores olfatórios? Uma maneira de se compreender como os diversos odores são codificados no sistema olfatório seria correlacionar cada um dos receptores com os odores que este reconhece. No entanto, até hoje apenas um pequeno número de pares receptor-ligante foi determinado. Apesar disso, foi demonstrado que não existe uma correlação do tipo um receptor para um odor, ou seja, um determinado receptor olfatório não reconhece apenas um único odor. Experimentos realizados com neurônios olfatórios que foram estimulados com um grupo definido de odores (resumidos na Figura 15.5) indicaram que um receptor olfatório pode reconhecer mais de um odor, que um odor pode ser reconhecido por mais de um receptor olfatório e que cada odor é reconhecido

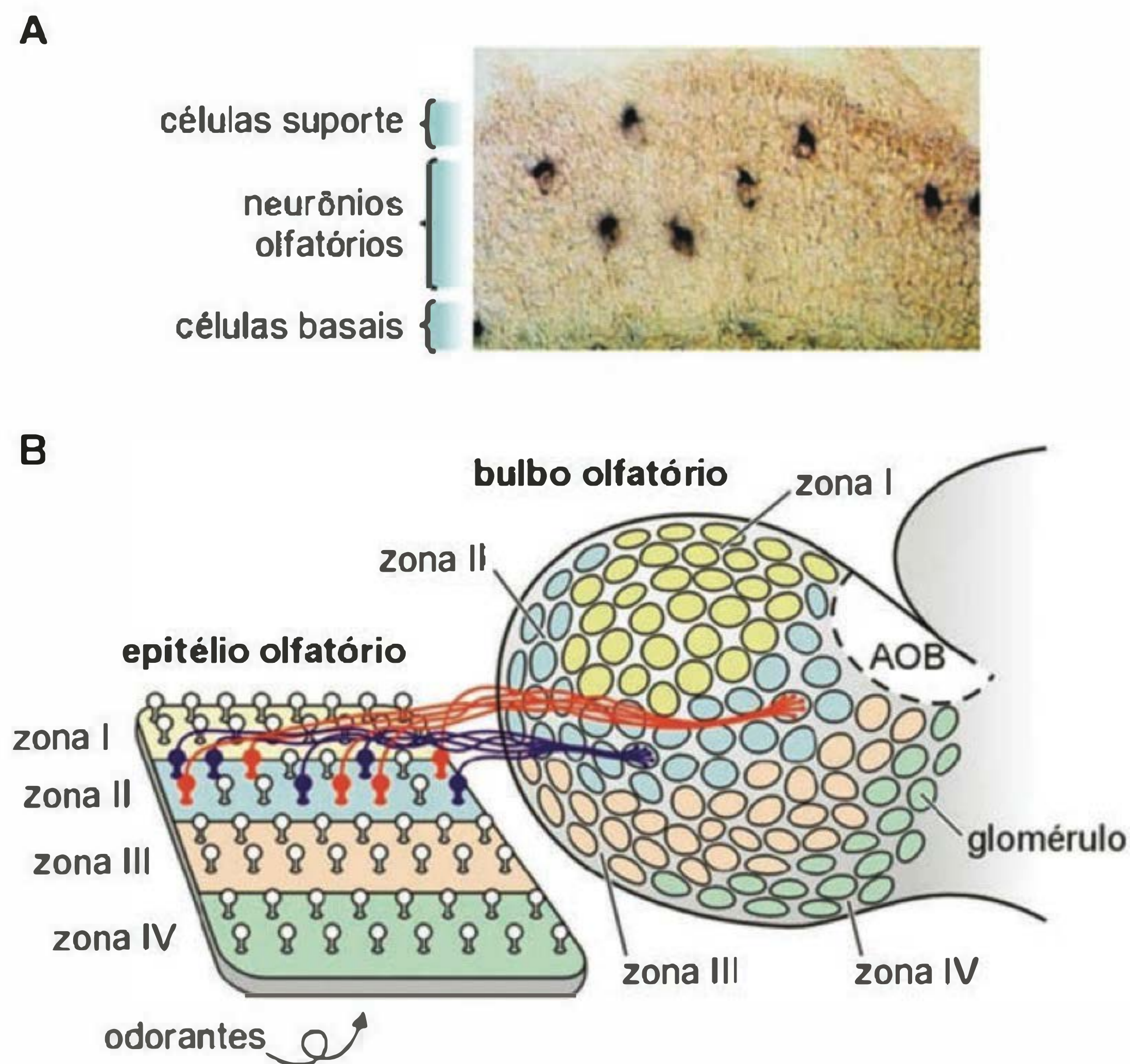


Fig. 15.4 Organização molecular do sistema olfatório. (A) Corte através do epitélio olfatório de camundongo mostrando a expressão de apenas um tipo de receptor olfatório. Os neurônios que expressam o receptor (marcados em marrom-escuro) estão dispersos pelo epitélio olfatório, cercados por outros neurônios que não expressam este receptor específico, e que provavelmente expressam outros membros da família de receptores olfatórios. (B) Ilustração esquemática mostrando as quatro zonas de expressão dos receptores olfatórios no epitélio olfatório (zonas I a IV) e suas projeções para zonas correspondentes no bulbo olfatório. Um dado receptor olfatório é expresso por neurônios olfatórios (representados em vermelho), que estão dispersos randomicamente na zona II do epitélio olfatório. Os axônios destes neurônios convergem em um glomérulo na zona II do bulbo olfatório. Neurônios olfatórios da zona II expressando um outro membro da família dos receptores olfatórios (representados em azul) têm seus axônios convergindo em um outro glomérulo da zona II do bulbo olfatório. AOB, bulbo olfatório acessório, que recebe axônios de neurônios do órgão vomeronasal. (Modificado de Mori e cols. *Science* 1999; 286:711-715.)

		Receptores Olfatórios													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Odores	Ácido hexanóico														
	Ácido heptanóico														
	Ácido octanóico														
	Ácido nonanóico														
	Pentanol														
	Hexanol														
	Heptanol														
	Octanol														
	Nonanol														
	Ácido octanodióico														
	Ácido nonanodióico														

Fig. 15.5 Código combinatorial de receptores para odores. A tabela mostra o perfil de respostas de 14 receptores olfatórios a 11 odores diferentes. Os quadrados em azul indicam que o receptor no topo foi capaz de reconhecer o odor à esquerda em concentrações iguais a 100 μ M (azul-claro) ou 1 a 10 μ M (quadrados em azul-escuro).

por uma combinação única de receptores. Os odores são, portanto, codificados através de um mecanismo combinatório, o que explica como milhares de odores podem ser reconhecidos por apenas 350 receptores.

Sabe-se também que odores diferentes ativam combinações diferentes de glomérulos no bulbo olfatório. Portanto, um determinado odor ativa uma combinação específica de receptores olfatórios no epitélio olfatório, o que resulta na ativação de um padrão específico de glomérulos, gerando um mapa espacial do odor no bulbo olfatório. Esta informação é então transmitida para outras regiões do cérebro, resultando na percepção do odor.

SUBMODALIDADES OLFATIVAS

As qualidades olfativas não estão tão bem definidas como, por exemplo, as qualidades gustativas. Como o número de odores é muito grande, várias tentativas de se classificá-los em grupos foram realizadas. Uma das classificações mais conhecidas foi realizada por John Amoore em 1952, que subdividiu os odores em sete classes: pungentes, florais, de almíscar, etéreos, de cânfora, de menta e pútridos. Outras classes de odores também têm sido utilizadas, como odor doce, de suor, cítrico e terroso. Exemplos de odores pertencentes a algumas dessas classes estão apresentados na Figura 15.6.

No entanto, há uma série de fatores que complicam essas classificações. Sabemos, por exemplo, que a qualidade de um odor pode mudar de acordo com a sua concentração: por exemplo, o odor indol em baixas concentrações apresenta um odor de flor, mas em altas concentrações apresenta um cheiro pútrido. Sabe-se também que moléculas com estruturas químicas muito semelhantes podem apresentar cheiros diferentes. Ao mesmo tempo, odores pertencentes a uma mesma classe podem apresentar moléculas de estruturas químicas diferentes (ver Figura 15.6).

A acuidade olfatória varia consideravelmente entre diferentes pessoas. A aberração olfatória mais comum é a anosmia específica. Um indivíduo que apresenta anosmia específica apresenta sensibilidade diminuída ou ausente em relação a um odor específico, mas é capaz de detectar outros odores de maneira normal. Por exemplo, 12% das pessoas testadas em um estudo são anósmicas para pentalactona (almíscar) e 3% das pessoas são anósmicas para ácido isovalérico.

A perda total da sensação olfatória (anosmia geral) ou a diminuição na sensibilidade para odores em geral (hiposmia) normalmente ocorrem com a idade, ou em pacientes com doenças degenerativas como as doenças de Parkinson e Alzheimer ou doenças ciliares (ver Quadro 15.1).

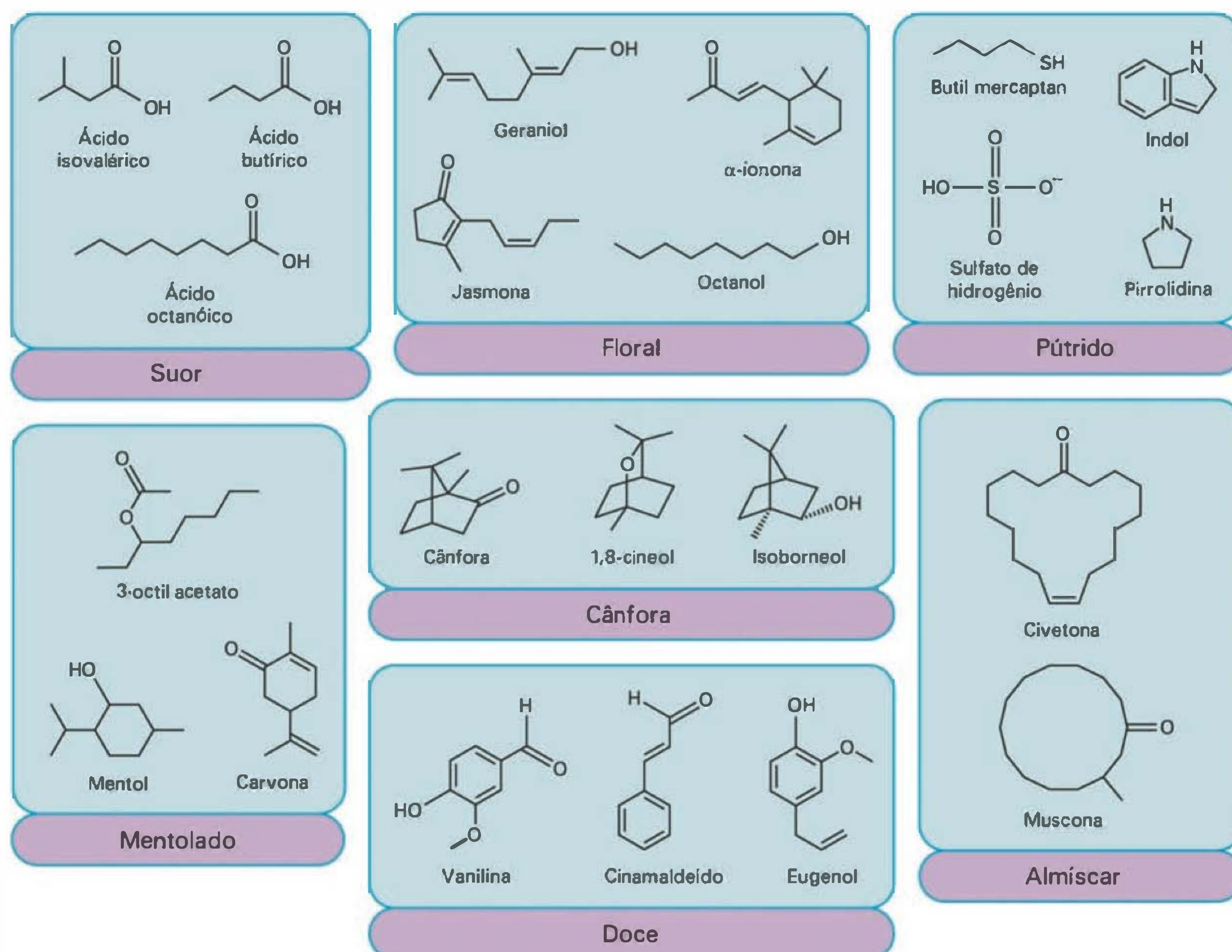


Fig. 15.6 Exemplos de qualidades de odores e suas estruturas químicas.

Quadro 15.1 Anosmia como manifestação clínica de doenças ciliares

Pacientes com a síndrome de Bardet-Biedl (BBS), uma doença rara, apresentam uma série de sintomas distintos como obesidade, dificuldade no aprendizado, degeneração da retina, problemas renais e asma. Como já se sabia que estes problemas são causados por defeitos nos cílios das células ciliadas, pesquisadores decidiram verificar se os pacientes são anósmicos. Pacientes BBS foram submetidos a um teste de olfato e 40% foram incapazes de detectar qualquer odor, enquanto outros 10% apresentaram sensibilidade olfatória reduzida. Estes resultados são indicativos de que o teste para anosmia pode servir como diagnóstico para identificar a presença de BBS, assim como de outras doenças ciliares.

Fonte: Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, Badano JL, Lesemann A, Hoskins BE, Lupski JR, Beales PL, Reed RR, Katsanis N. Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. *Nature Genetics* 2004; 36:994-998.

INTEGRAÇÃO CENTRAL DA PERCEPÇÃO OLFATIVA

A informação olfatória é transmitida do bulbo olfatório para várias regiões do córtex cerebral, onde é finalmente processada. Os axônios das **células mitrais** do bulbo olfatório formam o trato olfatório lateral, que se projeta para cinco

regiões do córtex olfatório: o núcleo olfatório anterior, o tubérculo olfatório, o córtex piriforme, a amígdala e o córtex entorrinal (Figura 15.7), sendo o **córtex piriforme** o alvo principal. A informação que chega às quatro últimas áreas é transmitida via tálamo para o córtex órbito-frontal, e essas mesmas regiões do córtex olfatório também fazem conexões diretas com o córtex frontal. A informação olfatória é também transmitida da amígdala para o hipotálamo e do córtex entorrinal para o hipocampo. Acredita-se que a discriminação consciente dos odores dependa da via aferente que vai do tálamo para o córtex órbito-frontal, porque pessoas que têm lesões no córtex órbito-frontal são incapazes de discriminar odores. Por outro lado, as vias olfatórias que chegam à amígdala e ao hipotálamo são responsáveis pelas respostas emocionais, comportamentais e fisiológicas aos odores.

Mas como então os diferentes odorantes são discriminados pelo cérebro? Pesquisadores têm utilizado a técnica de imagem de ressonância magnética funcional (fMRI) para identificar as regiões do cérebro que são ativadas quando um indivíduo cheira um determinado odor. Esta técnica baseia-se no princípio de que quando uma região do cérebro é ativada, os vasos sanguíneos presentes nesta região dilatam para aumentar a corrente sanguínea na região ativa. Portanto, uma região mais ativa no cérebro apresentará uma quantidade maior de oxi-hemoglobina. As propriedades magnéticas da hemoglobina carregada com oxigênio são diferentes das da hemoglobina que não tem oxigênio, e podem ser detectadas através da técnica de ressonância magnética. Imagens são geradas, revelando as

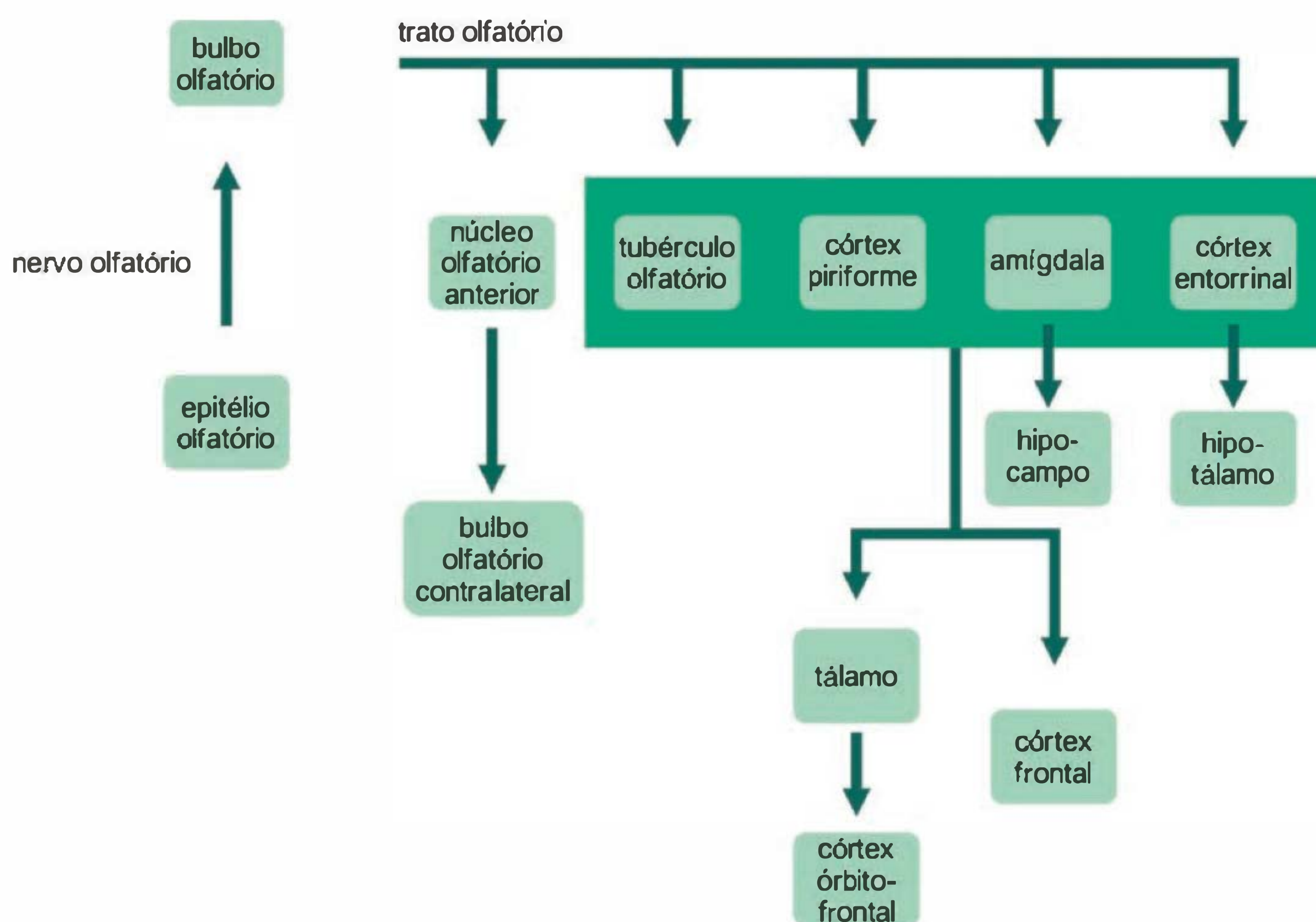


Fig. 15.7 Diagrama mostrando as vias básicas para o processamento da informação olfatória. A informação é transmitida do bulbo olfatório para cinco regiões do córtex olfatório: núcleo olfatório anterior, tubérculo olfatório, córtex piriforme, amígdala e córtex entorrinal. De todas estas regiões (exceto o núcleo olfatório anterior) a informação é enviada diretamente para o córtex frontal, ou via tálamo para o córtex órbito-frontal. Adicionalmente, informação olfatória é transmitida da amígdala para o hipotálamo e do córtex entorrinal para o hipocampo.

quantidades relativas de oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina no cérebro, indicando, desta maneira, quais regiões estão ativas. Utilizando-se esta técnica observou-se, por exemplo, que o odor vanilina ativa a amígdala e o córtex piriforme nas duas metades do cérebro, enquanto outros odorantes ativam regiões diferentes. Mostrou-se também que odorantes desagradáveis ativam mais fortemente as regiões esquerdas do córtex órbito-frontal e amígdala do que odorantes agradáveis. Esta técnica apresenta, portanto, um grande potencial para se mapearem as regiões cerebrais envolvidas no processamento da informação olfatória.

LEITURA ADICIONAL

1. Axel R. The molecular logic of smell. *Scientific American* 1995; 273:130-137.
2. Buck LB, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65:175-187.
3. Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. The human olfactory receptor gene family. *PNAS* 2004; 101:2584-2589.
4. Malnic B, Hirono J, Sato T, Buck LB. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 1999; 96:713-723.

CAPÍTULO 16

GUSTAÇÃO

Martin Andreas Metzger

Características ecológicas e importância funcional da gustação

Recepção gustativa

Transdução das submodalidades gustativas

Transdução do sabor salgado

Transdução do sabor ácido

Transdução do sabor doce

Transdução do sabor amargo

Transdução do sabor “umami”

Codificação dos estímulos gustativos

Integração central da percepção gustativa

Mecanismos hedônicos da gustação

Mecanismos homeostáticos da gustação

CARACTERÍSTICAS ECOLÓGICAS E IMPORTÂNCIA FUNCIONAL DA GUSTAÇÃO

O segundo sentido químico ao lado da olfação é a **gustação**, que muitas vezes também é chamada sentido do paladar. Gustação e olfação têm claramente uma tarefa em comum: detectar substâncias químicas do meio ambiente. Em todas as formas de vida conhecidas, desde as bactérias, foram encontradas estruturas especializadas para dirigir-se a uma fonte de alimentação e selecionar o alimento em função de seu valor nutricional. A gustação tem também um papel muito importante de proteger um animal ou um ser humano de ingerir substâncias tóxicas como alcalóides venenosos. Assim, substâncias amargas são normalmente detectadas em concentrações minúsculas (submicromolares) e instintivamente rejeitadas. Por outro lado, o sabor doce indica que um alimento tem um alto valor nutricional e alimentos doces geralmente atraem nossa atenção.

Embora humanos possam distinguir centenas de sabores diferentes, esses sabores são classicamente agrupados em quatro ou, recentemente, em cinco modalidades (sabores) gustativas básicas ou primárias. Os quatro **sabores clás-**

sicos são: o **doce**, o **amargo**, o **ácido** e o **salgado**. A quinta modalidade representa o sabor de **aminoácidos** em geral, e, em particular, o sabor do glutamato monossódico. O glutamato monossódico é amplamente usado na culinária oriental e serve também para realçar sabores. Esse quinto sabor básico para aminoácidos é chamado **“umami”** (delicioso, em japonês).

Cada alimento parece ativar combinações diferentes desses sabores básicos. Assim, misturas de vários sabores podem causar sensações gustativas novas. Deve ser ressaltado, entretanto, que o sabor de um prato só pode ser plenamente percebido com a participação de outros sistemas sensoriais, os sistemas olfativo, somestésico e visual. Isso é claramente indicado pelo fato de uma simples ilustração ou o cheiro de um prato delicioso serem suficientes para dar “água na boca” e pelo fato de uma pessoa com o nariz congestionado (p. ex., uma pessoa resfriada) não ser capaz de saborear uma comida.

RECEPÇÃO GUSTATIVA

A detecção dos sabores acontece em células neuroepiteliais especializadas chamadas **células receptoras gustativas**. A tarefa principal dessas células consiste em traduzir estímulos químicos, nesse caso sabores, em sinais elétricos. Células receptoras gustativas são principalmente encontradas na língua, mas também existem, em menor número, em outras áreas da boca como o palato, a faringe e a epiglote. As células receptoras gustativas ficam localizadas em especializações epiteliais, denominadas **botões gustativos**. Em humanos, cada um desses botões gustativos contém cerca de 50-100 células receptoras gustativas. Além das células receptoras gustativas, os botões gustativos contêm, à semelhança do epitélio olfativo, dois outros tipos de células, as **células de sustentação** e as **células basais**.

As **células receptoras gustativas** são células bipolares que servem como quimioceptores do sistema gustativo. São classificadas como células epiteliais especializadas. Elas são inervadas pelas **fibras aferentes gustativas**, que transmitem sua informação para o sistema nervoso central. As células receptoras gustativas enviam um único **dendrito**

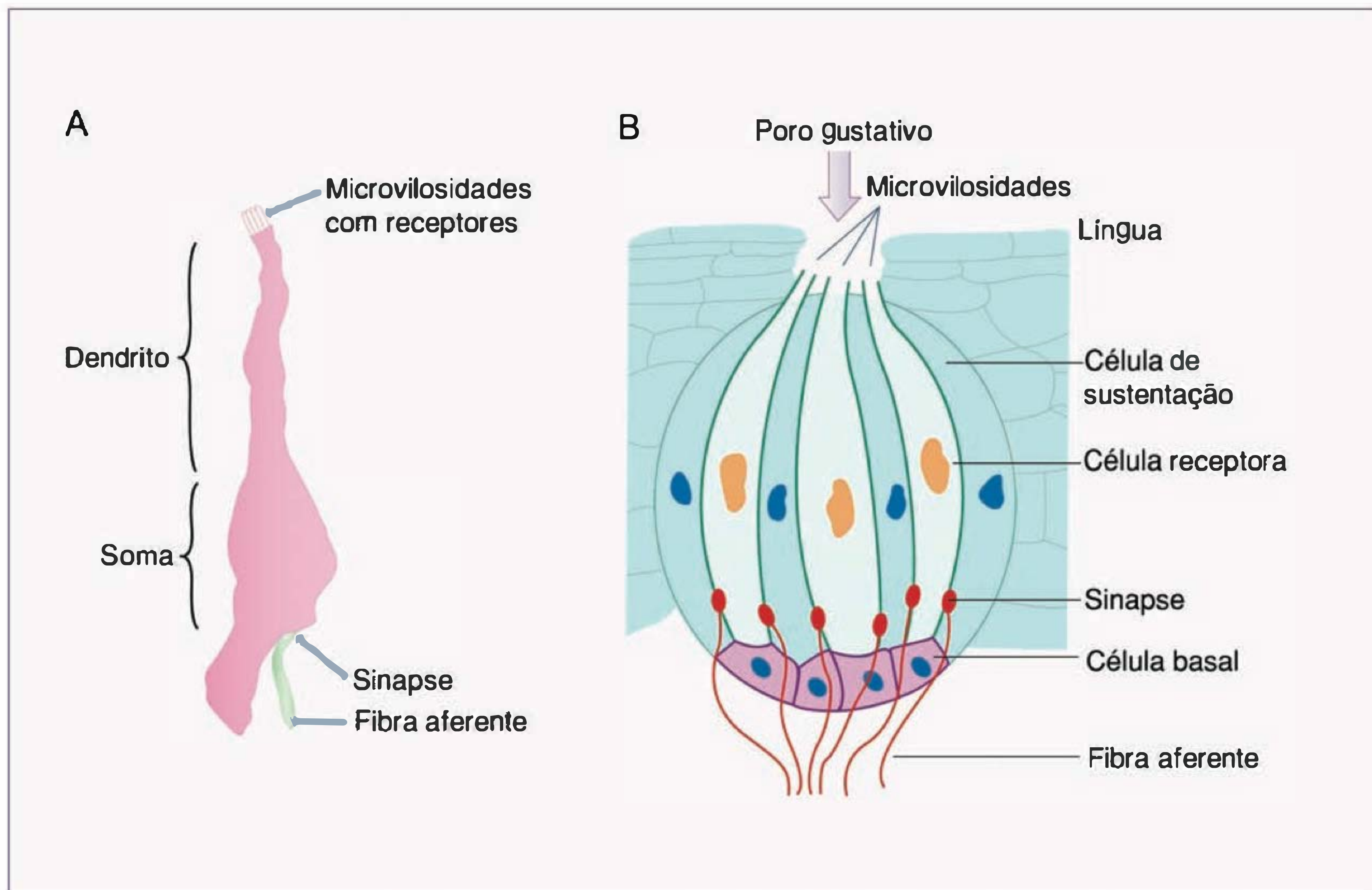


Fig. 16.1 (A) Esquema de uma célula receptora gustativa. No topo do dendrito encontram-se as microvilosidades com os receptores. Na parte basal do soma, a célula receptora gustativa forma uma sinapse com uma fibra aferente. **(B)** Esquema de um botão gustativo com seus três diferentes tipos de células: as células receptoras gustativas, as células de sustentação e, na parte basal, as células basais.

pela superfície do epitélio onde cada botão gustativo possui uma pequena abertura chamada **poro gustativo**. No topo do dendrito das células receptoras gustativas encontra-se um grande número de **microvilosidades**, que ficam em contato com a cavidade oral através do poro gustativo. Na membrana dessas microvilosidades estão ancorados os receptores gustativos propriamente ditos. Trata-se de proteínas de membrana que asseguram a especificidade molecular da resposta gustativa (ver as seções Transdução das submodalidades gustativas e Codificação dos estímulos gustativos, adiante).

À semelhança das células receptoras olfativas, as células receptoras gustativas têm um tempo de vida limitado. Elas são renovadas a cada dez dias aproximadamente. As **células basais**, que são um tipo de célula-tronco indiferenciada, servem como precursoras para a formação de novas células receptoras gustativas. Isso implica que as fibras aferentes gustativas precisam formar constantemente novas sinapses com as células receptoras gustativas recém-formadas.

As **células de sustentação** são tipicamente encontradas entre as células receptoras gustativas. A sua função é pouco conhecida e foi postulado que talvez sejam células receptoras gustativas em desenvolvimento.

A grande maioria dos botões gustativos é encontrada em pequenas elevações na superfície dorsal da língua, deno-

minadas **papilas gustativas**. Em humanos foram identificados três tipos diferentes de papilas gustativas:

As **papilas fungiformes**, em forma de um cogumelo, estão situadas nos 2/3 anteriores da língua, sendo que a maior parte encontra-se na ponta da língua. No total, há cerca 300 papilas fungiformes, cada uma contendo somente 1-5 botões gustativos.

As **papilas foliadas** são encontradas nas bordas laterais da parte posterior da língua. Elas têm a forma de uma folha e cada uma fica cercada por um pequeno fosso. Cada papila foliada contém centenas de botões gustativos.

As **papilas circunvaladas** são muito maiores que os outros dois tipos e menos numerosas. Há cerca de nove papilas circunvaladas dispostas em V na base da língua. Cada uma é circundada por um fosso. Como no caso das papilas foliadas, glândulas serosas se abrem nesse fosso. Cada papila circunvalada contém cerca 250-300 botões gustativos. Assim, cerca de 50% do total dos botões gustativos são encontrados nas papilas circunvaladas.

Apesar de ainda amplamente difundida, a noção de que células receptoras gustativas para cada um dos sabores básicos tenham uma localização específica na língua não foi corroborada em humanos. Hoje nós sabemos que todos os diferentes sabores básicos podem ser detectados de fato em todas as partes da língua.

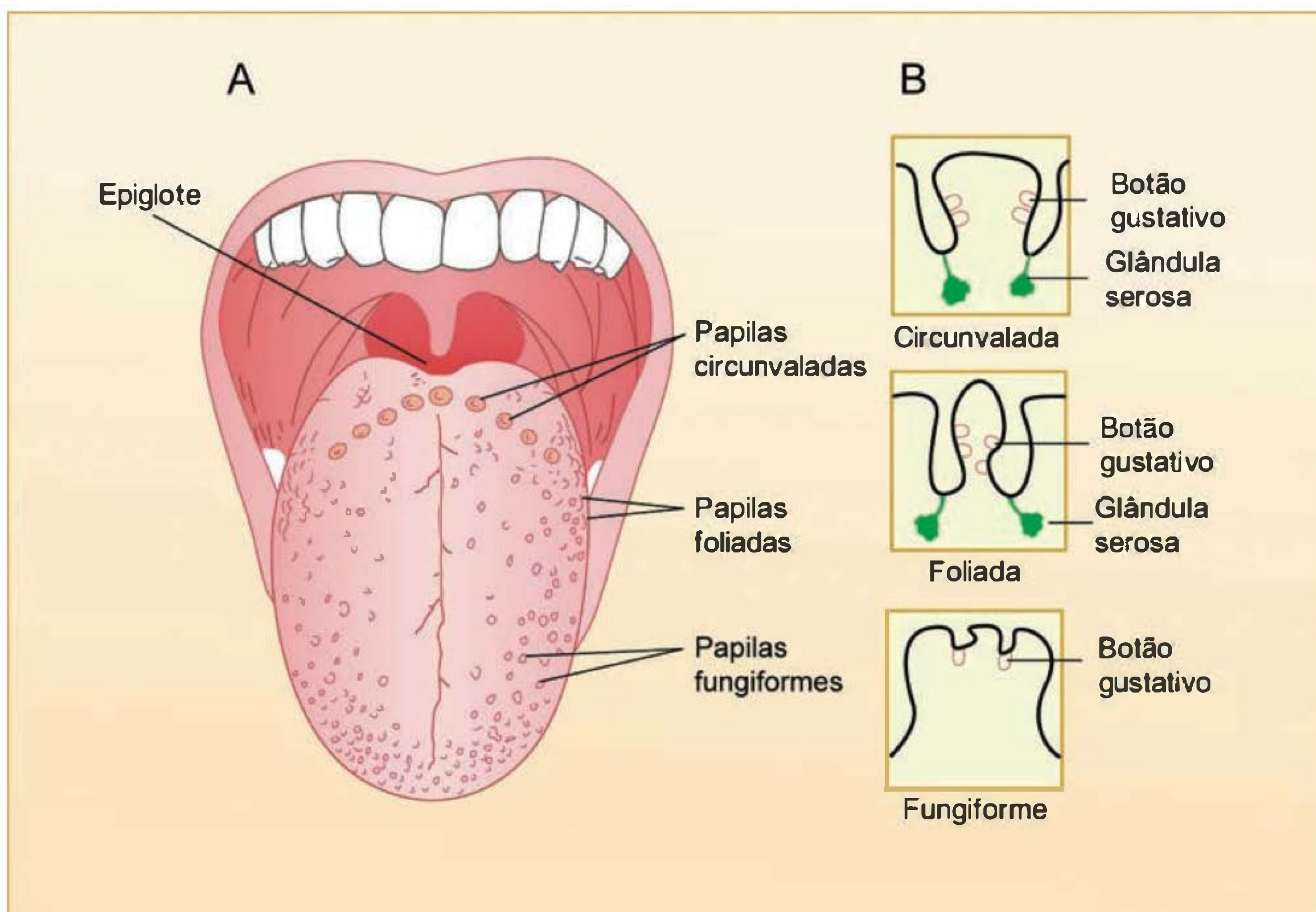


Fig. 16.2 (A) Distribuição dos diferentes tipos de papilas gustativas na superfície dorsal da língua. (B) Diagrama dos diferentes tipos de papilas gustativas.

TRANSDUÇÃO DAS SUBMODALIDADES GUSTATIVAS

A transdução gustativa é o processo pelo qual uma substância química (um sabor) causa uma resposta elétrica em uma célula receptora gustativa. Com os avanços da biologia molecular, hoje sabemos que existem vários mecanismos diferentes para a transdução das cinco submodalidades (sabores) gustativas básicas: doce, amargo, "umami", ácido e salgado.

Em geral, os **estímulos gustativos** podem interagir com **canais iônicos** situados na membrana das células receptoras gustativas ou com **receptores específicos acoplados a uma proteína G**. Como será detalhado adiante, os sabores básicos, salgado e ácido, são mediados diretamente por um mecanismo simples de abertura ou fechamento de canais de íons. Por causa disso, os sabores salgado e ácido são, às vezes, chamados "**sabores iônicos**". Os sabores doce, amargo e "umami" atuam sobre uma categoria diferente de receptores de membrana, os receptores acoplados a uma proteína G, cuja ação depende de uma cascata de reações bioquímicas mediadas por diferentes tipos de **segundos mensageiros**.

Quando uma célula receptora gustativa é ativada por um estímulo adequado (o sabor básico ao qual ela é responsiva), ela se despolariza, e esta resposta é chamada **potencial de receptor**. A despolarização da membrana promove a abertura de **canais de Ca^{2+}** dependentes de voltagem ou a liberação de Ca^{2+} de estoques intracelulares. A entrada de Ca^{2+} no citoplasma promove a liberação de um **neurotransmissor**, o que ativa receptores na fibra aferente gustativa que, finalmente, vai disparar um **potencial de ação**.

Transdução do sabor salgado

Para seres humanos e animais, a detecção e ingestão de sal são processos absolutamente essenciais para manter a homeostasia de íons e água. Apesar de a sensação salgada poder ser provocada por muitos íons diferentes, os **íons Na^+** parecem ter papel-chave na mediação desse sabor. Assim, existem **canais de Na^+** nas microvilosidades das células receptoras gustativas. A entrada de Na^+ despolariza a célula e evoca a liberação do neurotransmissor. Existem diferentes canais para Na^+ e também para outros íons como o K^+ . O canal de sódio mais conhecido é o canal de Na^+ que é bloqueado por amilorida. Alguns tipos de canais para Na^+ são regulados por hormônios envolvidos na homeostase hidroeletrolítica, como o hormônio antidiurético e a aldosterona. Provavelmente, o Na^+ intracelular é bombeado ativamente para fora da célula sensorial gustativa por meio de um transportador Na^+/K^+ dependente de ATPase localizado na membrana basal.

Transdução do sabor ácido

Os **prótons (íons H^+)** são responsáveis pela sensação de acidez. A detecção precisa da acidez de um alimento serve para evitar a ingestão de alimentos excessivamente ácidos, como frutas imaturas, que podem danificar a mucosa do estômago e do trato intestinal. A transdução do sabor ácido parece envolver tanto a abertura como o fechamento de **canais de íons**. A sensação do sabor ácido pode resultar do influxo de íons de H^+ pelos canais de sódio sensíveis a amilorida (o mesmo canal que tem um papel-chave para a transdução do sabor salgado). A entrada de íons H^+ então despolariza a célula e causa a liberação de um neuro-

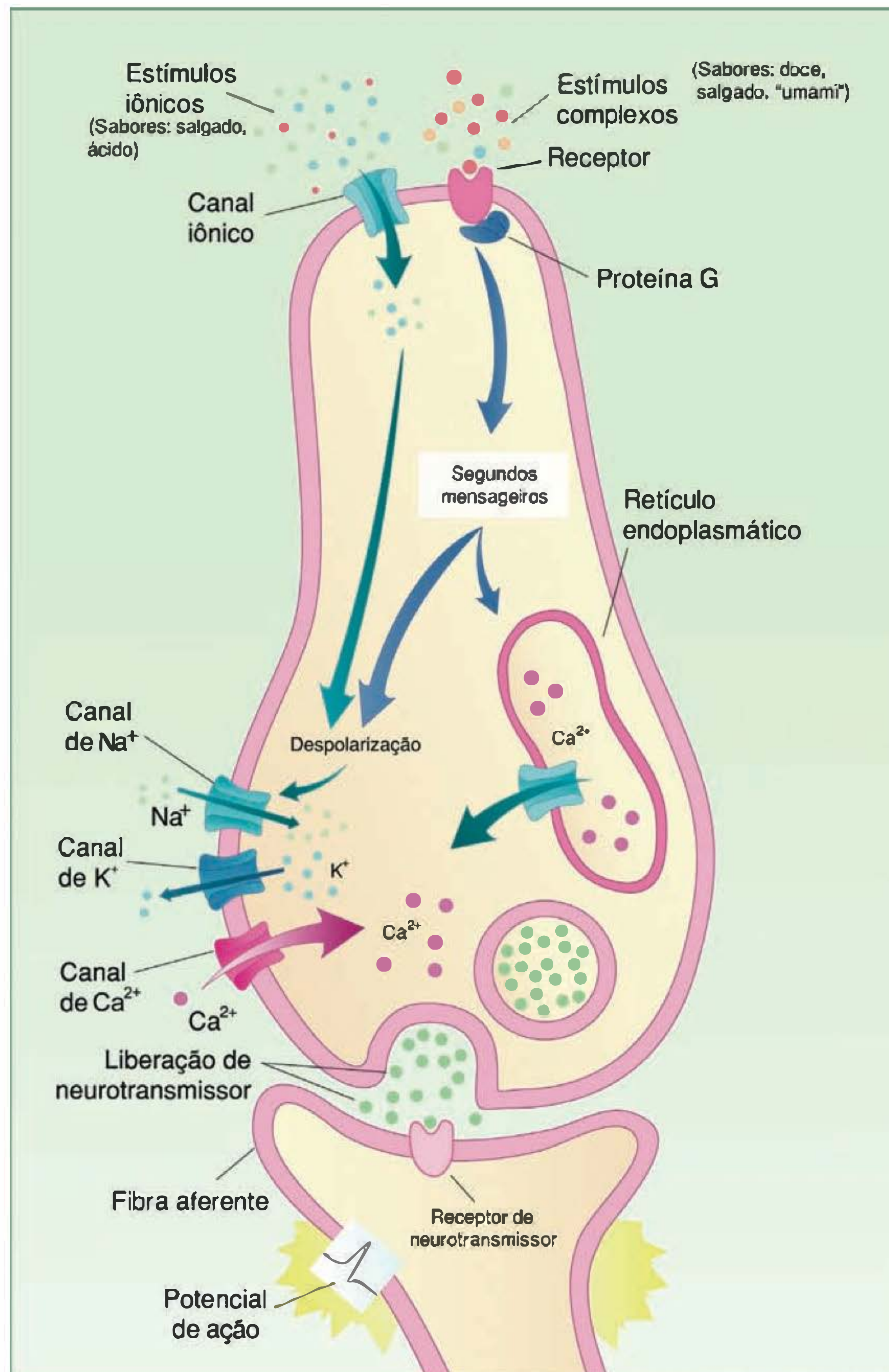


Fig. 16.3 Mecanismos da transdução gustativa em uma célula receptora gustativa. Essa célula genérica contém na superfície apical tanto canais iônicos que são ativados pelos estímulos iônicos (sabores: salgado e ácido) quanto receptores específicos acoplados a uma proteína G que são ativados pelos estímulos complexos (sabores: doce, amargo e "umami"). A membrana basolateral no lado esquerdo contém canais de Na^+ , K^+ e Ca^{2+} dependentes de voltagem. Quando a célula receptora gustativa é ativada, seja diretamente pela ação dos estímulos iônicos sobre canais iônicos ou indiretamente pela ação dos estímulos complexos sobre os receptores específicos e seus mecanismos de segundos mensageiros, ela fica despolarizada. A despolarização da membrana promove então a abertura de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem na membrana basal ou a liberação de Ca^{2+} pelo retículo endoplasmático. A entrada de Ca^{2+} no citoplasma estimula a liberação de um neurotransmissor. O neurotransmissor liberado vai ativar receptores na fibra aferente gustativa, que vai finalmente disparar potencial de ação.

transmissor. Alternativamente, os íons H^+ podem se ligar a canais de repouso de K^+ e determinar o seu bloqueio. Este fato, ao impedir o efluxo passivo de K^+ , gera uma despolarização da célula gustativa receptora e conseqüentemente a liberação de um neurotransmissor.

Transdução do sabor doce

O sabor doce indica, em geral, alimentos com um alto valor nutricional. Alimentos doces também geralmente têm um alto valor hedônico (valor prazeroso), isso quer dizer que eles evocam uma sensação prazerosa. A grande

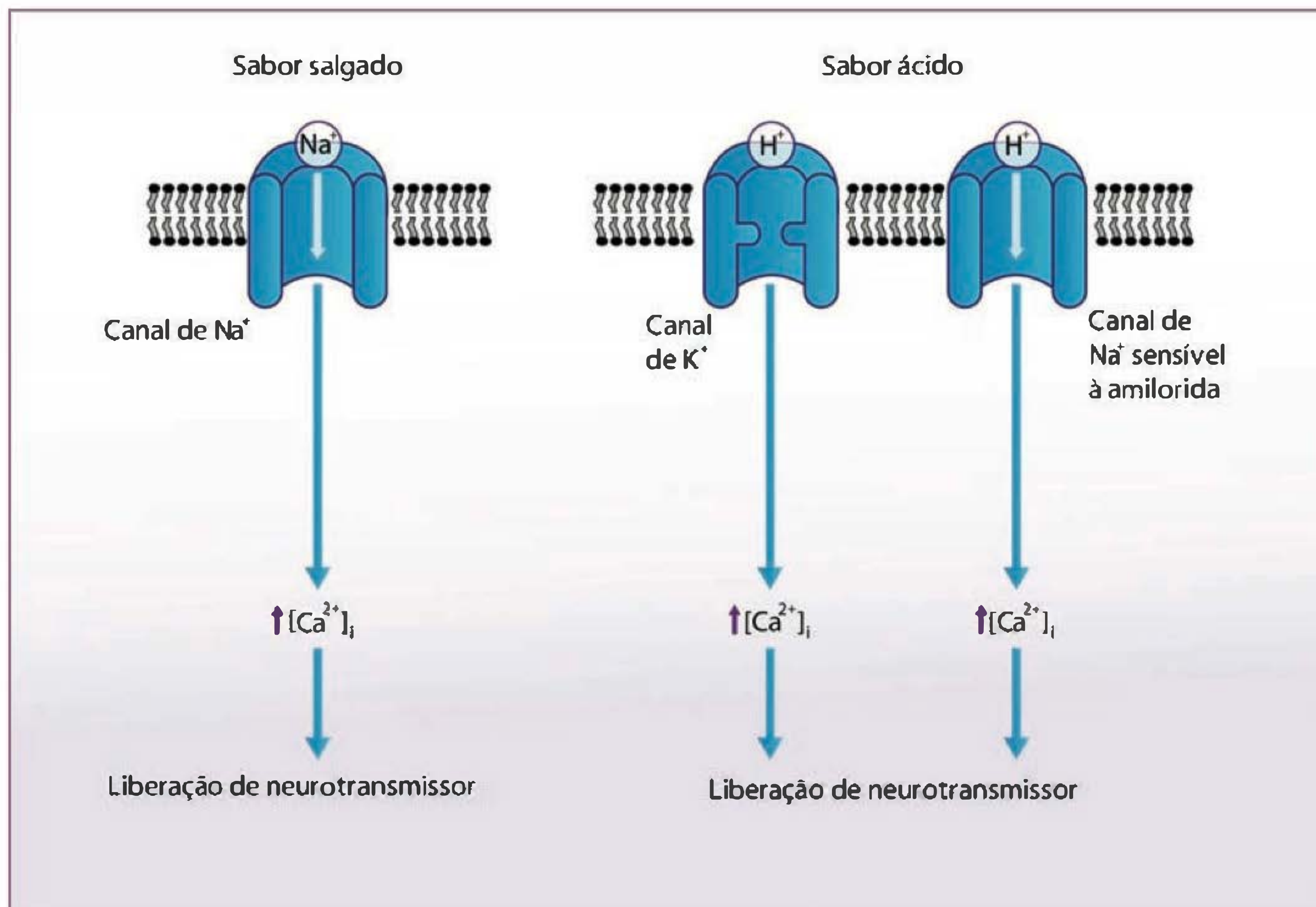


Fig. 16.4 Transdução dos “sabores iônicos” salgado e ácido. O sabor salgado é mediado diretamente pelo influxo de Na⁺ por meio de canal de Na⁺. O sabor ácido pode ser mediado diretamente pelo fechamento de canal de K⁺ ou alternativamente pelo influxo de íons H⁺ pelos canais de sódio sensíveis à amilorida. Todos esses mecanismos resultam em aumento da concentração intracelular de Ca²⁺, que estimula a liberação de um neurotransmissor.

maioria de compostos doces naturais pertence à classe de carboidratos solúveis, mas adoçantes artificiais e alguns aminoácidos são também doces. Em contraste aos sabores salgado e ácido que atuam diretamente sobre canais iônicos na membrana das células receptoras gustativas, o sabor doce é mediado pela interação com **receptores específicos ligados a proteínas G**. Os resultados de estudos recentes em camundongos em que “genes candidatos” para esses receptores foram eliminados (*knock-out*) têm contribuído bastante para a identificação desses receptores específicos. Hoje nós sabemos que dois membros de uma família de receptores chamada **T1R** atuam em conjunto como receptores de doce. Esses dois membros foram designados **T1R2** e **T1R3**. Trata-se de receptores acoplados a proteínas G que ativam cascatas de segundos mensageiros. A combinação dos receptores T1R2 e T1R3 reconhece açúcares naturais como a sacarose e a glicose e também adoçantes artificiais como a sacarina. Camundongos em que a expressão dos genes T1R2 e T1R3 foi suprimida são incapazes de reconhecer os açúcares naturais e artificiais. Muitos sistemas de segundos mensageiros estão envolvidos na transdução do sabor doce. É provável que a **α -gustducina**, uma proteína seletivamente expressa em células receptoras gustativas, aja como principal **proteína G**, e o **AMP cíclico (cAMP)**, como principal **segundo mensageiro**.

Transdução do sabor amargo

Muitas substâncias potencialmente perigosas (venenos) são amargas. Por causa disso, nosso sistema gustativo é

capaz de detectar substâncias amargas em concentrações muito baixas. A transdução da grande maioria dos sabores amargos parece envolver a ação de receptores específicos para substâncias amargas. Trata-se também de receptores acoplados a proteínas G que ativam cascatas de segundos mensageiros. Existem vários receptores diferentes para distintos compostos amargos. Todos esses receptores são membros de uma família de receptores recentemente denominados **T2Rs**. A família de T2Rs têm cerca 30 membros. Em geral, vários T2Rs diferentes são co-expressos em uma mesma célula receptora gustativa. Isso pode explicar que uma mesma célula receptora gustativa seja capaz de reconhecer vários compostos amargos distintos.

Os T2Rs são co-expressos com a **proteína G α -gustducina**. Entre os **sistemas de segundo mensageiro**, o **inositol trisfosfato (IP₃)** participa, provavelmente, na transdução do sabor amargo. A ativação do IP₃ causa aumento da concentração intracelular de Ca²⁺, por liberação de estoques intracelulares de cálcio, o que finalmente provoca a liberação de um neurotransmissor. Alguns compostos amargos como a **quinina** podem interagir diretamente com as células receptoras gustativas sem ativar os T2Rs. Essas substâncias parecem se ligar diretamente aos canais de potássio, bloqueando-os. O bloqueio dos canais de K⁺ tende a despolarizar a célula, resultando na liberação de um neurotransmissor.

Transdução do sabor “umami”

As proteínas são constituídas de **aminoácidos** e estes, além de terem um alto valor nutricional, possuem um sabor

agradável ("umami"). Experimentos em camundongos *knock-out* têm ajudado bastante na identificação dos receptores específicos para aminoácidos. Foi demonstrado que dois membros da família T1R (a mesma família de receptores acoplados a proteínas G que codifica a sensação doce), denominados **T1R1** e **T1R3**, atuam em concerto permitindo o reconhecimento de quase todos tipos de aminoácidos. Assim, camundongos em que a expressão dos genes de T1R1 e T1R3 foi suprimida são incapazes de reconhecer glutamato monossódico e outros aminoácidos. Adicionalmente, um receptor glutamatérgico metabotrópico (MgluR4) parece estar envolvido na detecção do sabor do glutamato monossódico ("umami").

As **proteínas G α -gustducina** e **α -transducina** são co-expressas com os receptores T1R1 e T1R3 nas células receptoras gustativas e junto com os sistemas de segundo mensageiro do **inositol trifosfato (IP_3)** e do **cAMP** envolvidos na transdução do sabor "umami".

CODIFICAÇÃO DOS ESTÍMULOS GUSTATIVOS

A codificação gustativa refere-se aos processos de como a identidade (qualidade) e a intensidade (concentração) de um estímulo gustativo são codificadas no córtex gustativo. Em geral, duas hipóteses têm sido propostas para explicar como a identidade de um estímulo gustativo é codificada. Uma hipótese postula a existência de um **código padronizado** para grupos de fibras. Isso implica que cada célula receptora gustativa responda, em certo grau, a cada sabor básico, mas sem que duas fibras aferentes respondam de forma idêntica. De acordo com este mode-

lo, uma determinada sensação gustativa é codificada pelo padrão das respostas de um grande conjunto de fibras aferentes. A segunda hipótese postula a existência de receptores sensoriais gustativos específicos associados a vias aferentes e alvos terminais também específicos para cada sabor básico. Este modelo é também denominado **código de linha marcada**. Evidências recentes fortalecem a hipótese de um código de linha marcada. Assim, foi demonstrado que os receptores T1R1 + T1R3 para aminoácidos, os receptores T1R2 + T1R3 para o doce e os receptores T2Rs para o amargo são expressos separadamente em distintas populações de células receptoras gustativas. Também foi demonstrado em camundongos *knock-out* em que a expressão de um tipo específico de receptores foi suprimida que apenas a resposta para o sabor básico mediado pelo receptor suprimido foi eliminada, enquanto a resposta para os demais sabores básicos não foi afetada.

INTEGRAÇÃO CENTRAL DA PERCEPÇÃO GUSTATIVA

As células receptoras gustativas estabelecem contato sináptico com fibras aferentes periféricas que se incorporam a três pares de nervos cranianos.

O ramo da corda do tímpano do **nervo facial** (VII nervo craniano) inerva os 2/3 anteriores da língua e assim recebe informações das papilas fungiformes.

O **nervo glossofaríngeo** (IX nervo craniano) inerva a parte posterior da língua e assim recebe as informações oriundas das papilas foliadas e circunvaladas.

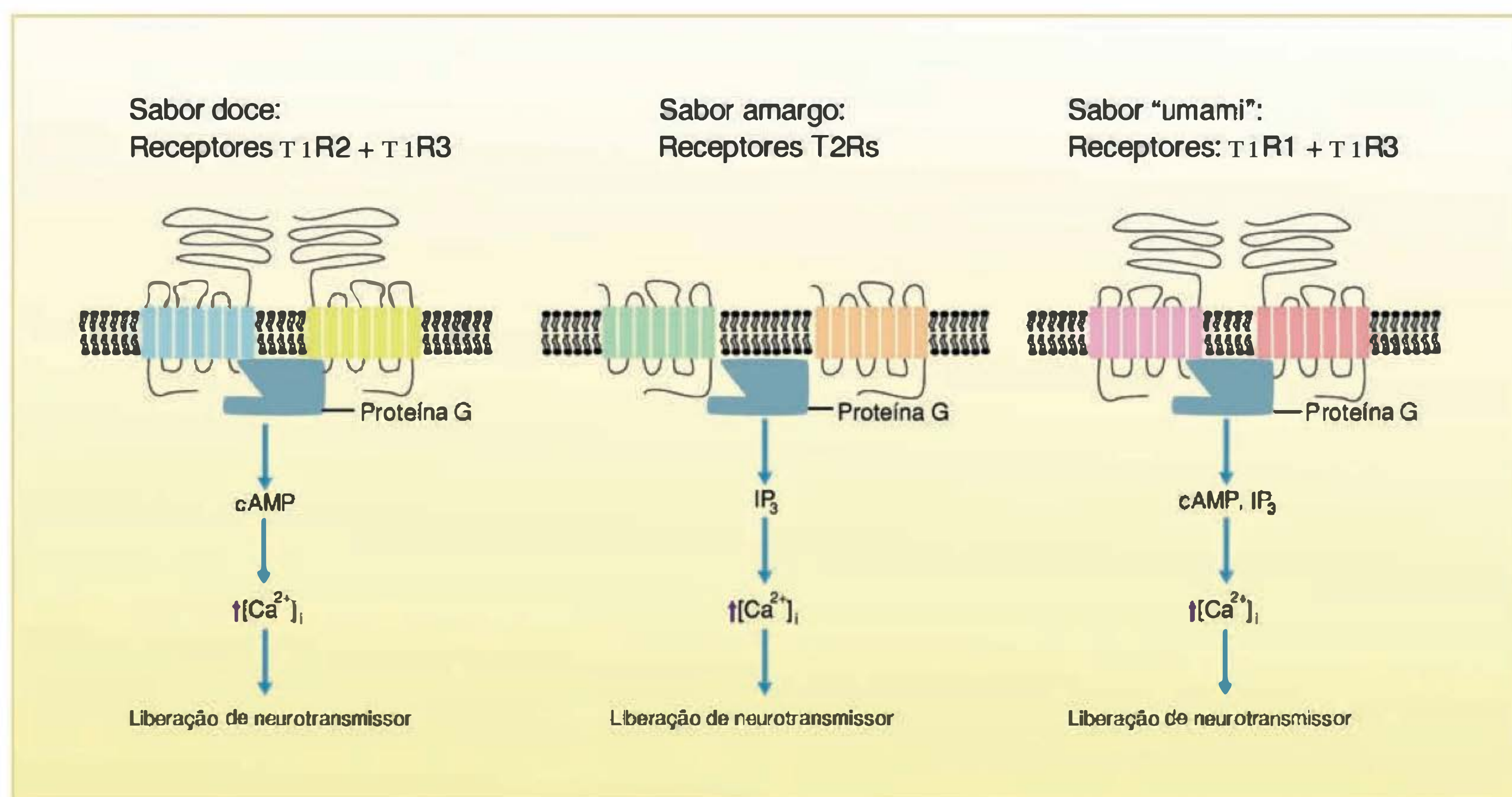


Fig. 16.5 Transdução dos sabores doce, amargo e "umami". Todos esses sabores são mediados indiretamente pela interação com receptores específicos (T1Rs e T2Rs) acoplados a proteínas G cuja ação depende de uma cascata de reações bioquímicas mediadas por diferentes tipos de segundos mensageiros como o cAMP e IP_3 . Todos esses mecanismos resultam finalmente em aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} , que estimula a liberação de um neurotransmissor.

O **nervo vago** (X nervo craniano) inerva poucas células receptoras gustativas situadas na epiglote e no esôfago.

A informação gustativa vinda das diferentes regiões da língua e da cavidade da boca é depois conduzida pelos três nervos cranianos para o setor gustativo na parte rostral do **núcleo do trato solitário** localizado no tronco cerebral. Deste núcleo se originam axônios, ditos de segunda ordem, que inervam a parte medial do **núcleo ventral posterior medial** (VPM) do tálamo. O núcleo ventral posterior medial do tálamo, por sua vez, manda projeções para várias áreas corticais que ficam entre a parte anterior do **córtex insular** no lobo temporal e o **opérculo** do lobo frontal. Essas áreas gustativas de primeira ordem ficam nas imediações da área de representação da língua do córtex somatossensorial, da qual recebem projeções. Assim, as áreas corticais gustativas recebem informações sobre a textura e a temperatura do alimento. Áreas associativas gustativas de ordem superior parecem existir no córtex órbito-frontal, cujos neurônios respondem a uma

combinação de estímulos olfativos, visuais e gustativos, e no córtex perirrinal rostral. Falta lembrar que muitos relés da via gustativa estão interconectados com o hipotálamo (regulador da homeostase do corpo) e a amígdala (importante para componentes emocionais e hedônicos do apetite).

MECANISMOS HEDÔNICOS DA GUSTAÇÃO

Se a nossa alimentação fosse somente regulada pelos mecanismos homeostáticos tanta gente não seria apaixonada por chocolate e certamente não teríamos o problema da obesidade em grandes partes da população. Cada alimento tem, além de um valor nutricional, também um **valor hedônico**, ou seja, uma capacidade de gerar prazer. Em geral, a ingestão de alimentos parece provocar duas sensações distintas: (1) uma consciência puramente sensorial da qualidade ou sabor básico de um alimento e (2) uma **resposta afetiva** (prazerosa ou aversiva) que o alimento suscita.

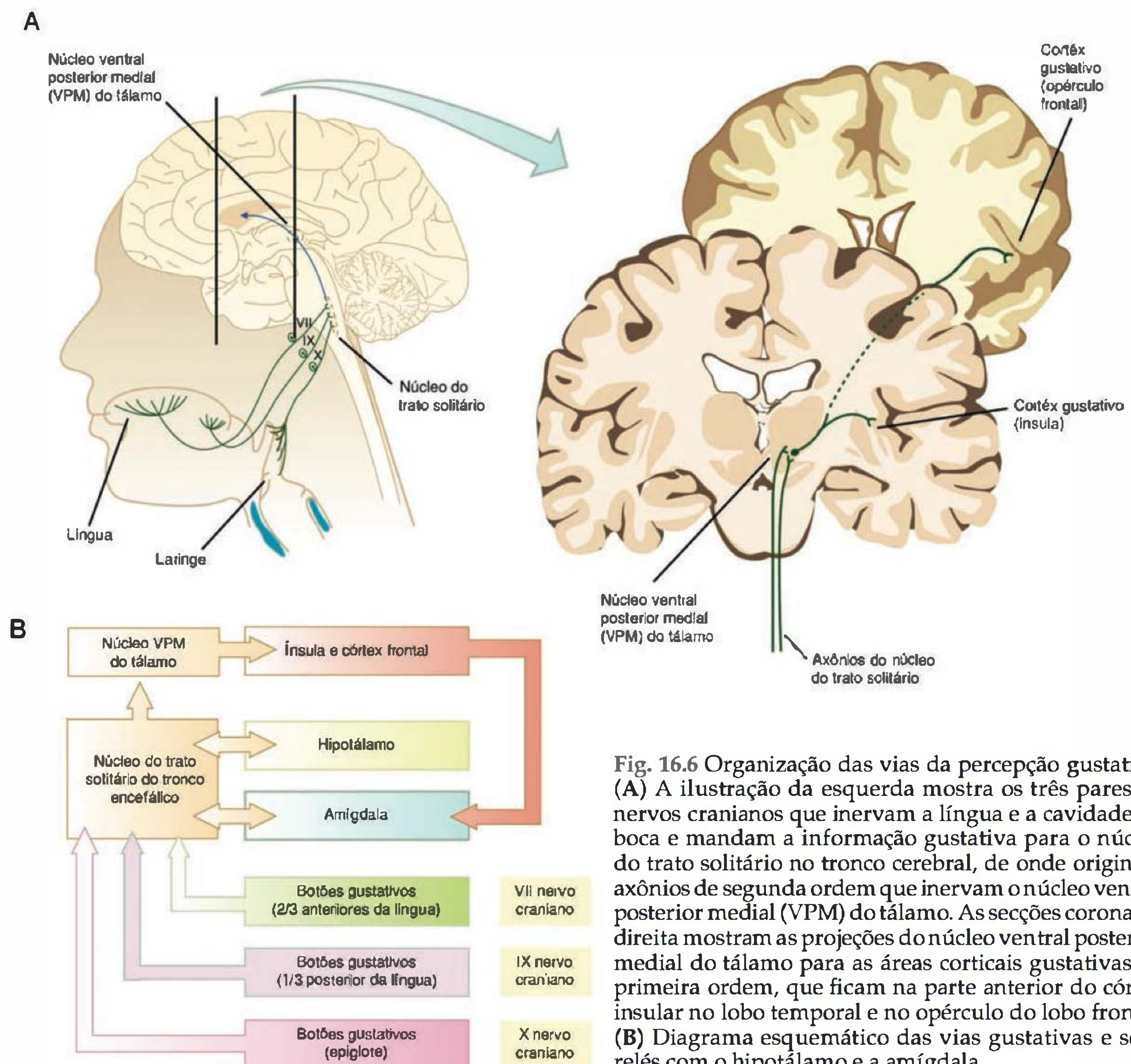


Fig. 16.6 Organização das vias da percepção gustativa. (A) A ilustração da esquerda mostra os três pares de nervos cranianos que inervam a língua e a cavidade da boca e mandam a informação gustativa para o núcleo do trato solitário no tronco cerebral, de onde originam axônios de segunda ordem que inervam o núcleo ventral posterior medial (VPM) do tálamo. As secções coronais à direita mostram as projeções do núcleo ventral posterior medial do tálamo para as áreas corticais gustativas de primeira ordem, que ficam na parte anterior do córtex insular no lobo temporal e no opérculo do lobo frontal. (B) Diagrama esquemático das vias gustativas e seus relés com o hipotálamo e a amígdala.

É interessante notar que os aspectos sensoriais e hedônicos da gustação parecem ativar dois circuitos paralelos distintos do sistema gustativo. Assim, foram demonstrados neurônios situados ao longo da via gustativa (i.e., núcleo do trato solitário, núcleo ventral posterior medial do tálamo e córtex gustativo) que respondem preferencialmente a aspectos sensoriais e outros que respondem a componentes hedônicos do alimento.

MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS DA GUSTAÇÃO

Foi descoberto que hormônios como a **insulina** (produzida pelo pâncreas), a **leptina** (do grego *leptos* = magro; produzida pelo tecido adiposo) e a **grelina** (secretada pelo estômago) atuam no cérebro, em neurônios do núcleo arqueado do hipotálamo, regulando, por um lado, nosso apetite, e, por outro, gastos energéticos. Camundongos geneticamente modificados com uma mutação

no gene para o receptor da leptina desenvolveram uma superobesidade. A leptina junto com a insulina desempenham um papel importante na regulação do apetite a longo prazo, enquanto a grelina parece funcionar como um “iniciador de refeição”, visto que seus níveis tipicamente se elevam uma a duas horas antes de uma refeição, voltando a valores normais logo após a ingestão de alimentos.

LEITURA ADICIONAL

1. Lindemann B. Receptors and transduction in taste. *Nature* 2001; 413:219-25.
2. Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: Homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*. 2002; 36:199-211.
3. Scott K. The sweet and the bitter of mammalian taste. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004; 14:423-27.
4. Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, Mueller KL, Cook B, Wu D et al. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell* 2003; 112:293-301.

PROPRIOCEPÇÃO E A INTEGRAÇÃO ESPINAL E TRONCO-ENCEFÁLICA DA MOTRICIDADE

Cláudio A. B. Toledo

Atividade motora

Sensibilidade proprioceptiva: muscular, articular e vestibular

Propriocepção

Receptores musculares

Reflexo de estiramento ou miotático

Controle do fuso muscular e propriocepção

Controle da tensão muscular

Receptores articulares

Receptores vestibulares

Integração cabeça-pescoço e posicionamento do corpo

Papel da medula espinal na organização motora: integração reflexa da motricidade

Reflexos flexores

Papel do tronco encefálico na organização motora: postura e equilíbrio

Hierarquia no controle postural

Visão integrada da função espinal e tronco-encefálica na organização motora

Organização da marcha

ATIVIDADE MOTORA

Movimentar-se é uma das características mais marcantes do reino animal e não é de se estranhar que as células que produzem movimento, as fibras musculares, tenham sua origem intimamente ligada às células que as controlam, os neurônios. Nos organismos mais complexos, como a espécie humana, essa inter-relação é ainda mais evidente. A eficiência motora no adulto depende de um desenvolvimento temporalmente coordenado da fibra muscular, do neurônio motor que inerva essa determinada fibra e da comunicação (sinapse) entre ambos. Além disso, essa comunicação é subordinada ao circuito celular eventualmente presente nessa rede, que pode ser local ou oriunda de centros mais distantes. **Motricidade** é uma resposta contrátil, ordenada no tempo e no espaço, produzida pela

mudança do/no grau da atividade de diferentes grupos musculares. As células musculares, por sua vez, variam sua tensão em consequência do maior ou menor nível de intervenção dos motoneurônios que inervam esses mesmos grupos musculares. Neste capítulo estudaremos os principais circuitos envolvidos nesse processo e suas características mais marcantes, começando com o significado e a importância de suas entradas sensoriais, passando pela modulação desse circuito, que é feita por territórios neurais mais distantes, e, finalmente, como a atuação combinada de todos esses fatores produz respostas motoras integradas, propiciando movimentos sofisticados.

SENSIBILIDADE PROPRIOCEPTIVA: MUSCULAR, ARTICULAR E VESTIBULAR

Propriocepção

A eficácia de qualquer atividade está sujeita à capacidade de intervenção e controle, sendo esse princípio também válido aos mecanismos envolvidos com movimento e postura (do latim *proprius*, próprio + *ceptor*, recepção). A eficiência do controle postural e motor depende de o organismo conhecer a posição (e inter-relação) de suas diversas partes. Nos vertebrados, como nós, cada elemento está unido ao vizinho por articulações cuja angulação é mantida pela tensão muscular. Os músculos responsáveis por isso estão presos ao tecido ósseo por tendões e aponeuroses. A informação dita proprioceptiva é a combinação da identificação (1) do estado de contração (comprimento) muscular, (2) da variação (mudança no comprimento) e velocidade com que essa contração varia, (3) da tensão proporcionada por essa contração (força resultante), (4) do ângulo (e alteração deste) nas articulações e, finalmente, (5) deslocamento da cabeça, do tronco e membros por si e entre si. Fica fácil, então, supor que nosso organismo dispõe de mecanismos eficientes em detectar cada uma dessas variáveis.

Receptores musculares

A ação contrátil de todo músculo é feita por uma coleção de fibras musculares envoltas por fáscias (membranas fibro-

sas) ancoradas no osso por **tendões** e **aponeuroses**. As fâscias identificam o que chamamos de **ventre muscular** e um músculo pode ser composto por um ou mais ventres. O primeiro passo para compreender seu mecanismo de funcionamento é imaginar que cada ventre muscular pode comportar-se como uma unidade, mesmo sendo composto por inúmeras células contráteis, as fibras musculares. Uma fibra muscular é, por princípio, uma célula capaz de modificar sua tensão, que vem a ser a força com que ela tende a encurtar suas extremidades. O responsável pela geração dessa tensão, o **tônus muscular**, é decorrência do número de pontes cruzadas (múltiplos e sucessivos acoplamentos de actina com miosina), ação que depende da concentração citossólica do íon cálcio e disponibilidade de energia (ATP).

Em nosso organismo existe um mecanismo bastante eficaz para quantificar a tensão (o grau de contração) e, mais importante, a variação dessa tensão (aumento ou diminuição do tônus muscular). Esse mecanismo sensor

é conhecido por **fuso muscular** (receptor de fuso muscular).

O fuso muscular está presente nas fibras musculares estriadas e encontra-se intimamente ligado ao citoesqueleto da(s) fibra(s) à(às) qual(is) pertence. Não são todas as fibras musculares esqueléticas que apresentam fuso muscular. A quantidade de fusos em um determinado músculo (coleções de fibras musculares) depende do tipo de atividade (ou função) deste músculo. Grupos musculares destinados à geração de força (extensores, bíceps etc.) têm menos receptores musculares, mas músculos encarregados de controle fino (por exemplo, os flexores superficial e profundo dos dedos) apresentam muitos fusos musculares. O fuso é uma estrutura encapsulada, o que confere uma relativa independência entre o interior do próprio fuso muscular e o exterior celular de onde o fuso está inserido (Figura 17.1). Na porção interna de um fuso típico estão presentes um ou vários elementos fibrosos em forma de barra constituídos por diferentes

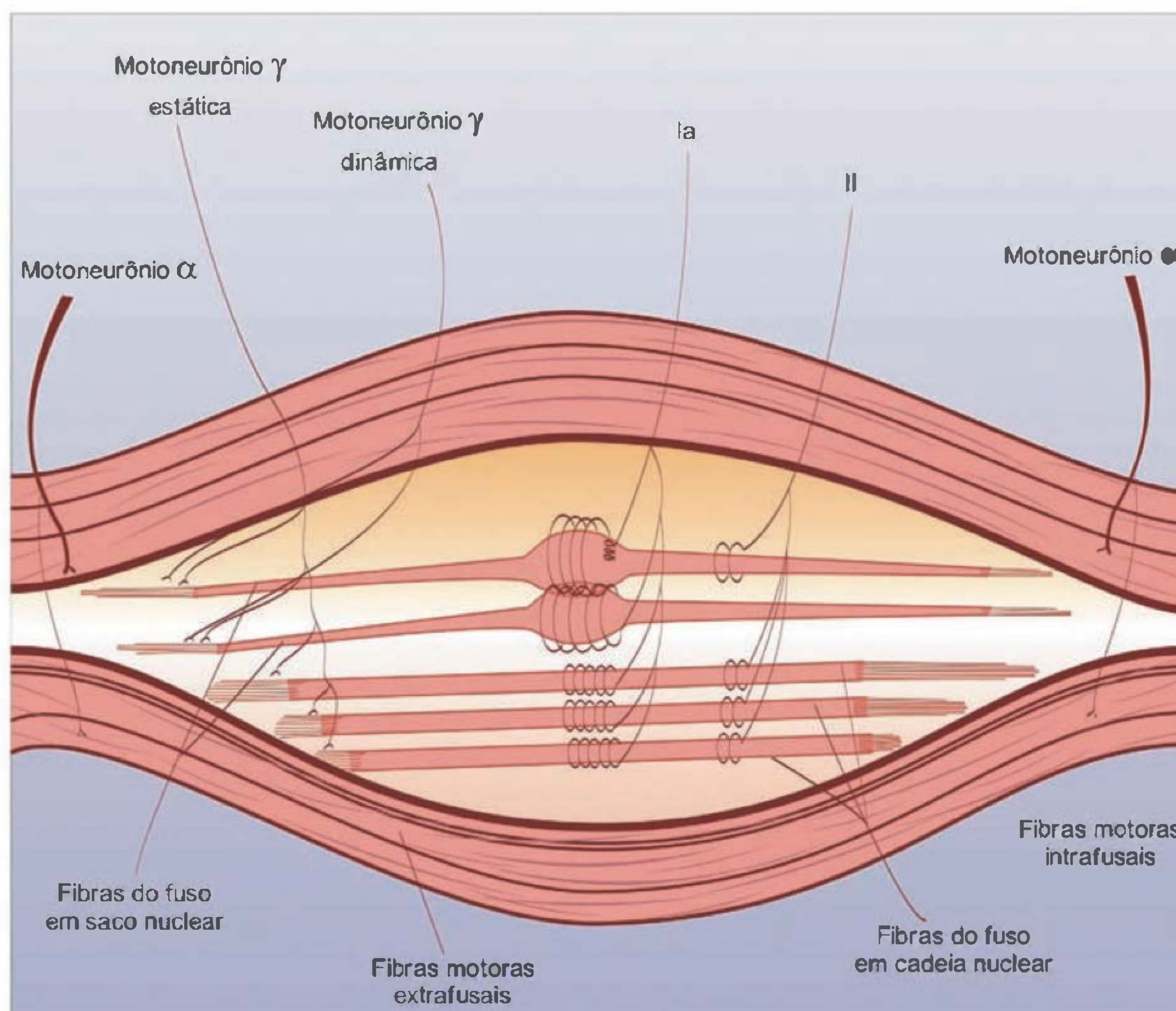


Fig. 17.1 Estrutura do fuso muscular. O fuso muscular apresenta uma região sensorial e uma motora que serve para controlar seu grau de sensibilidade. A porção receptora é formada por terminais neuronais (**receptores ânulo-espirais**) sensíveis ao estiramento mecânico que se encontram enroladas em estruturas protéicas tubulares chamadas de **fibras do fuso**. As fibras do fuso contêm várias estruturas nucleares na região central que podem estar aglomeradas [**fibras do fuso em saco (ou bolsa) nuclear (FFSN)**] ou enfileiradas [**fibras do fuso em cadeia nuclear (FFCN)**]. Existem dois tipos principais de terminais sensitivos. Os **terminais primários (Ia)** apresentam maior velocidade de condução, são comuns aos dois tipos de fibras do fuso e respondem a pequenas variações de tensão, estando relacionados com as **respostas dinâmicas**. As **fibras do tipo II (terminais secundários)**, com menor diâmetro e velocidade, aferentam exclusivamente as FFCN e são responsáveis pela **resposta estática**. Nas extremidades das fibras do fuso estão **fibras intrafusais (FIF)**, aferentadas por motoneurônios medulares do tipo gama (γ) que podem aferentar tanto as FFSN quanto as FFCN (relacionado à resposta estática) ou apenas as FFSN, produzindo uma resposta dinâmica. Já as fibras musculares que estão fora do fuso (**fibras extrafusais – FEF**) são controladas por motoneurônios do tipo alfa (α). (Modificado de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neuronal science*. 3rd. Elsevier, 1991, p. 566, fig. 37.2; ou Passetto MF, Toledo CAB. *Correlações anatomofisiológicas na espasticidade*. *Revista de Fisioterapia da UNICID*, 2(2): 139-153, 2004.)

substâncias como proteoglicanos e colágeno, as quais conferem um determinado grau de elasticidade (mas não contratilidade) a essa peça. Existem diferentes tipos dessas fibras que, na porção equatorial (núcleo) do fuso, podem apresentar uma estrutura em forma de **cadeia** ou **saco** (dilatação central). Essas estruturas, as **fibras do fuso**, estão dispostas ao longo do maior eixo (longitudinal) e apresentam-se fixadas às extremidades do próprio fuso por meio de moléculas protéicas e, essas sim, apresentam capacidade contrátil (miofibrilas ou fibras **intrafusais**). As **fibras do tipo cadeia nuclear** e as **fibras do tipo saco nuclear** são inervadas por diferentes tipos de terminais sensoriais provenientes do ramo periférico de neurônios sensitivos cujos corpos celulares encontram-se em gânglios dorsais, paralelos à medula espinal (os gânglios da raiz dorsal). Esses terminais periféricos apresentam diferenças entre si, que veremos mais adiante, mas todos enovelam-se nas fibras do fuso, constituindo uma estrutura de aspecto espiralado. Essa fração é a região sensitiva propriamente dita do fuso muscular e é conhecida por “receptor ânulo-espiral”.

Visto que o fuso muscular está intimamente ligado ao citoesqueleto da fibra muscular, quando a fibra muscular sofre distensão, esse alongamento é passado ao fuso e também às fibras do fuso, que cedem a esse estiramento. Com o estiramento das fibras do fuso, os anéis espiralados da fibra sensitiva sofrem distensão mecânica, produzindo aumento na frequência de despolarizações do terminal sensitivo e, conseqüentemente, aumento na frequência de potenciais de ação que trafegam ao longo dos braços do neurônio sensitivo. Esse mecanismo baseia-se na resposta do terminal sensorial à distensão da fibra muscular e, mesmo quando o músculo não está sendo exigido (ou recrutado), ainda existe um certo grau de distensão do fuso, pois no músculo funcional sempre existe um certo grau de contração (tônus basal). Esse fato indica a existência e manutenção de uma certa frequência de disparos na fibra aferente, sinalizando o valor da tensão e comprimento da fibra muscular em razão dessa frequência de potenciais de ação. Se o valor da tensão não varia, a frequência do disparo dos terminais permanece estável, informando ao SNC que, nesse instante, o tônus está sendo mantido. Essa asserção é, todavia, válida apenas para curtos intervalos de tempo, visto que o tônus basal não é verdadeiramente estável. O valor da tensão do músculo (mesmo no repouso) sofre modificações ao longo do dia e de acordo com o estado geral de ativação do organismo.

Existem diversos tipos de terminais ânulo-espirais com diferentes propriedades mas, de forma genérica e baseados em suas características mais importantes, podemos resumirlos em dois tipos. O primeiro e mais numeroso é constituído por **terminações primárias** ou **fibras aferentes do tipo Ia** e tem a tendência de aferenciar a região central de ambas as fibras do fuso, as de cadeia e as de saco nuclear. O segundo tipo apresenta terminais mais finos e em menor número, chamados de **terminações secundárias** ou **do tipo II**, e tem preferência pela região mais lateral das fibras de cadeia nuclear apenas. Diferenciam-se funcionalmente também. Os terminais primários (tipo Ia) parecem ter maior sensibilidade à velocidade do estiramento do que as fibras do tipo II (terminal secundário).

Assim, os terminais Ia identificam melhor variações da contração. Em contrapartida, as fibras do tipo II mostram adaptação rápida quando comparadas com as fibras Ia. Dessa maneira, os terminais secundários indicam a constância da contração. Ambos os terminais aumentam a frequência durante o estiramento, mas a maior sensibilidade das fibras Ia permite identificar o início do estiramento e o súbito término dele (Figura 17.2). Na contração muscular esquelética, toda contração apresenta dois componentes distintos mas que se somam sob o aspecto funcional. São os componentes **fásico** e **tônico**, que representam o início, a duração e o fim de uma onda contrátil. A resposta fásica consiste no rápido e transiente incremento de tensão que se inicia quando a fibra muscular começa sua contração ou pela súbita queda do tônus verificada quando o músculo termina de encurtar. Essa resposta muscular, típica do início e fim do movimento, é conhecida como fase isométrica da contração, onde existe variação na velocidade da curva de tensão mas sem encurtamento da fibra. O aumento brusco na tensão que acontece no início da contração é dado pela presença dos componentes elásticos da fibra muscular que, antes de gerar encurtamento real dos sarcômeros (e, por conseguinte, do músculo), necessitam ser estirados e ter sua resistência vencida. Já o componente tônico é a fase de manutenção da velocidade de contração, quando há o encurtamento dos sarcômeros e tensão constante (fase isotônica). Assim, além do comprimento e tensão das fibras musculares, outras importantes informações são levadas aos centros sensoriais propioceptivos que, por sua vez, têm enorme valor aos centros relacionados com motricidade: o SNC “sabe” exatamente **quando** a contração das fibras motoras é iniciada, a **velocidade** com que ela **varia**, **por quanto tempo dura** e **quando** ela cessa.

Essas informações (comprimento, variação de tensão e velocidade da contração) chegam ao SNC pelo ramo central do neurônio pseudo-unipolar (fibra aferente) e, se forem provenientes de músculos apendiculares (de um dos quatro membros) ou da região do tronco ou pescoço, adentram a medula espinal pelo corno dorsal. Caso sejam pertencentes a músculos na cabeça essas fibras irão terminar na porção sensorial de um dos pares cranianos. Uma vez no SNC, essas terminações podem fazer conexões sinápticas com: (1) o neurônio motor (motoneurônio α) que inerva a mesma fibra muscular de onde partiu a fibra aferente Ia; e também (2) fibras encarregadas de levar essa informação a centros neurais mais superiores como a região tronco-encefálica no mesencéfalo, cerebelo, tálamo e daí ao córtex sensorial (ascendendo pelo sistema coluna dorsal-lemnisco medial, antigamente chamado de espinotalâmico). Dessa forma, duas respostas fisiológicas distintas podem ser produzidas. A primeira conseqüência é uma resposta reflexa direta e monossináptica, o **reflexo de estiramento**, e a segunda, que acabamos de ver, é levar **informações propioceptivas ao SNC**.

REFLEXO DE ESTIRAMENTO OU MIOTÁTICO

Graças às suas características, o fuso, com sua região ânulo-espiral, é também chamado de “receptor de estiramento muscular”, pois a distensão do músculo (e das fibras musculares que o compõem) leva ao estiramento do fuso de cada fibra e aumento na frequência de dis-

paro das fibras aferentes. Um dos alvos desse neurônio sensitivo é justamente o corpo celular do motoneurônio α que inerva essa mesma fibra muscular. Essa sinapse tem natureza excitatória (utiliza o neurotransmissor glutamato) e esse aumento repentino na descarga sináptica entre eles leva a um aumento no disparo de potenciais de ação percorrendo o **motoneurônio α** . O incremento da ativação do motoneurônio α leva a um aumento da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular e esse, por sua vez, causa despolarização da fibra muscular, finalmente causando aumento da contração. Acabamos de descrever o chamado “**reflexo de estiramento**” em que o estiramento do músculo esquelético tem como resposta primária imediata uma contração, causada pelo aumento súbito do tônus. Visto que esse reflexo é uma das bases da motricidade, é também conhecido por “**reflexo mio-tático**” (Figura 17.2).

CONTROLE DO FUSO MUSCULAR E PROPRIOCEPÇÃO

O fuso também pode detectar pequenos encurtamentos. O disparo da fibra sensitiva que inerva o fuso é proporcional ao grau do estiramento; assim, a diminuição na frequência de disparo nas fibras Ia é interpretada pelo sistema nervoso como redução do comprimento da fibra muscular (Figura 17.2). Essa queda implica uma redução da excitação que chega ao motoneurônio α , levando a uma queda no tônus muscular, mas conforme apresentamos antes, parte da informação captada pelo terminal sensitivo é direcionada a centros mais superiores do sistema nervoso central através do sistema coluna dorsal-lemnisco medial. A taxa de disparo das fibras Ia e II sinaliza o comprimento da fibra muscular aos centros sensoriais supramedulares (mesencéfalo, tálamo, córtex e cerebelo) mediante a variação da taxa de descarga neural (potenciais de ação) em função do tempo. Essa informação permite a esses centros sensoriais calcular a velocidade do estiramento (ou da contração) do fuso como sendo o movimento da própria fibra muscular. Essa informação é crucial para o organismo saber como, quando e em qual magnitude cada fibra e cada músculo em particular está se comportando.

Como parte da propriocepção é encarregada de avaliar a posição dos membros em relação ao corpo, é necessário que o animal tenha essa informação todo o tempo. Existe, contudo, um valor mínimo de estiramento para que o limiar na fibra sensorial seja alcançado e quando esse mínimo não é atingido nenhuma informação chega ao sistema nervoso central. Isso acontece quando o músculo está encurtando a um ponto que as fibras do fuso não são tensionadas, ou seja, não há estímulo nos terminais primários e secundários e, portanto, cessam as despolarizações nas fibras aferentes, cessando também a entrada de informação ao sistema nervoso central. Para anular esse efeito, basta que as fibras do fuso mantenham sempre um valor de tensão suficiente para garantir estiramento dos receptores fusais. Quem garante essa tensão é a ativação das miofibrilas internas do fuso muscular, controladas por neurônios motores (**motoneurônios γ**) de origem central (Figura 17.2). Essas miofibrilas são chamadas de “**fibras intrafusais**”, para diferenciar das “**fibras extrafusais**”, estas últimas as miofibrilas da fibra muscular propriamente dita, que ficam fora do fuso. Como vimos, são

essas fibras intrafusais que sustentam as fibras de cadeia nuclear ou saco nuclear (que contêm a inervação ânulo-espiral), mantendo-as presas ao envoltório do fuso. Disparos dos motoneurônios γ mantêm as fibras intrafusais sob uma certa tensão e o aumento ou diminuição dessa tensão reflete-se no grau de estiramento dos terminais sensoriais (terminações primárias e secundárias) das fibras Ia e II. Dessa forma, o organismo é capaz de manter a resposta proprioceptiva mesmo durante a contração muscular, fato importantíssimo para assegurar controle motor, visto que a motricidade requer perfeito sincronismo de ação entre a contração dos músculos agonistas e estiramento dos antagonistas.

CONTROLE DA TENSÃO MUSCULAR

Os músculos esqueléticos estão presos a ossos e cartilagens em ao menos duas extremidades, a **origem** e a **inserção**. A contração muscular gera tensão nesses pontos com a função de aproximá-los, e nosso organismo tem um eficiente mecanismo para detectar esse valor de tensão. Trata-se também de receptores compostos por fibras sensoriais de terminal livre (os **aferentes** ou **fibras do tipo Ib**) emaranhadas entre os colágenos e proteoglicanos que constituem o tendão muscular. Esse receptor é conhecido por terminais ou receptores “**tendíneos** ou **tendinosos de Golgi**”, sensíveis à compressão mecânica. De acordo com a tensão gerada pela contração, a matriz protéica que forma o tendão comprime o entrelaçado onde estão os terminais sensitivos, causando elevação de disparo da fibra Ib (Figura 17.3). Essa informação é levada ao SNC e ascende pela coluna dorsal-lemnisco medial, chegando aos mesmos locais onde terminam as informações provenientes do fuso muscular, adicionando mais um elemento ao sistema proprioceptivo corpóreo.

O ramo central do neurônio sensitivo do terminal de Golgi também utiliza glutamato como neurotransmissor mas, diferente dos terminais Ia ou II, essa sinapse excitatória tem como alvo interneurônios medulares. Esses interneurônios, por sua vez, são do tipo inibitório e têm contato sináptico com motoneurônios α que inervam as fibras musculares que compõem o mesmo músculo cujo tendão é aferentado pelos terminais Ib de Golgi. Como a composição desse arco reflexo envolve um circuito inibitório, dependendo da frequência da excitação proveniente de Golgi (que reflete a tensão no tendão) promovendo o disparo do interneurônio, pode-se atingir um valor limiar que irá inibir o disparo do motoneurônio α , cessando abruptamente a contração. Descrevemos assim o “**reflexo tendinoso de Golgi**”, uma resposta protetora que impede danos ao sistema músculo-tendão-inserção óssea durante episódios de excesso de tensão.

Receptores articulares

Quando a força muscular vence a resistência o encurtamento acontece e, em se tratando de grupos musculares apendiculares, a articulação também se move. Presentes em locais diferentes nas cápsulas articulares estão inúmeros receptores sensíveis a esse movimento. A maior parte dos receptores presentes nessa região são os do **tipo Ruffini**. Esse tipo de receptor tem seus terminais envolvidos por uma estrutura membranosa (as “terminações de

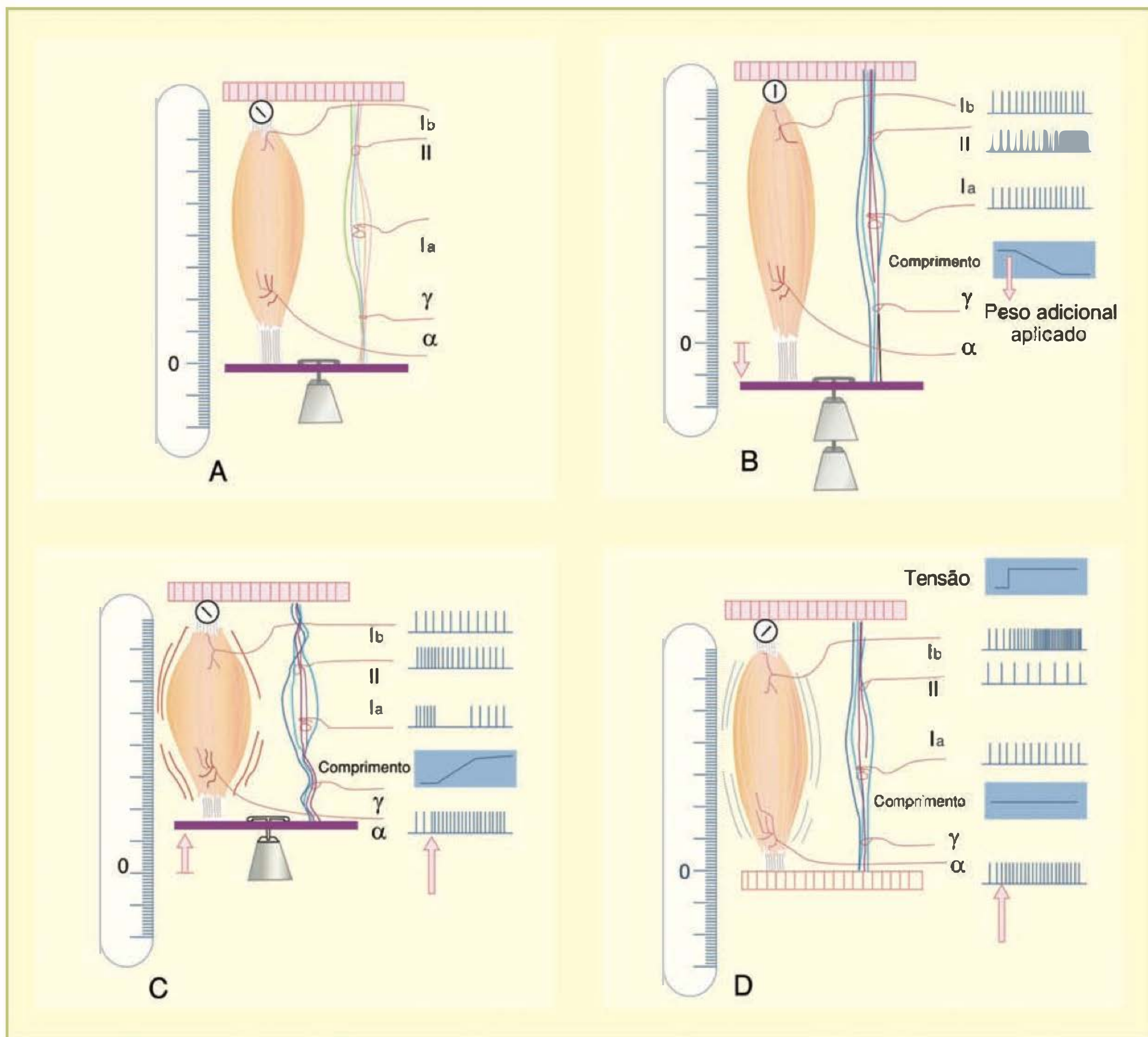


Fig. 17.2 Composição e mecanismo de funcionamento dos terminais sensoriais durante o estiramento muscular. Os componentes do reflexo de estiramento incluem os terminais sensitivos (Ia: terminal primário e aferente dinâmico e II: terminal secundário e aferente estático) e os eferentes motores (motoneurônios α e γ). Além desse circuito, a entrada sensorial de reflexos musculares estriados também inclui o órgão tendinoso de Golgi (OTG) constituído por terminais do tipo Ib (ver detalhes na Figura 17.3), que medem a tensão do tendão como resultante da contração muscular. Em A o circuito sustenta uma resposta estática, mantendo um tônus muscular constante. Em B acontece o aumento de carga, o que leva ao estiramento do músculo e, conseqüentemente, do fuso muscular e das fibras do fuso nele contidas (além do aumento da tensão no tendão percebido pelo OTG). Esse estiramento é detectado pelos receptores ânulo-fusais gerando um aumento da taxa de disparo dos terminais Ia e II (e Ib do OTG). O estímulo resulta no aumento da freqüência de disparo dos motoneurônios que gera aumento da força de contração, conduzindo ao encurtamento do músculo, verificado em C. O início da resposta em C é caracterizado pelo súbito aumento da tensão muscular, percebida pela alta taxa de disparo de ambos os terminais ânulo-espirais (fibras Ia e II), mas o estiramento do tendão (OTG, fibras Ib) não sofre mudança, pois a carga é a mesma. Logo após, quando a tensão muscular gerada vence a resistência, o encurtamento inicia-se (observado pela rampa que simboliza a redução do comprimento) e, com ele, o episódio de contração isotônica, no qual a tensão não varia ao longo do encurtamento. Os terminais do tipo Ia permanecem silentes tão logo essa fase se inicia, pois quando cessa o estiramento, cessam os estímulos detectados por eles. A imagem em D mostra o que acontece quando estimulamos ao máximo o músculo durante uma contração do tipo isométrica. A tensão aumenta muito, percebida pelo OTG (Ib), mas não há encurtamento e, portanto, não há variação na taxa de disparo nos terminais Ia e II. A combinação das informações provenientes dos terminais Ia, Ib e II permite que o sistema nervoso identifique de forma distinta dois componentes da contração muscular: as fases de contração isométrica (início e fim do episódio contrátil) e de contração isotônica (durante o encurtamento muscular). (Modificado de Kingsley RE. *Concise text of neuroscience*. 2nd. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 214, fig. 6.3.)

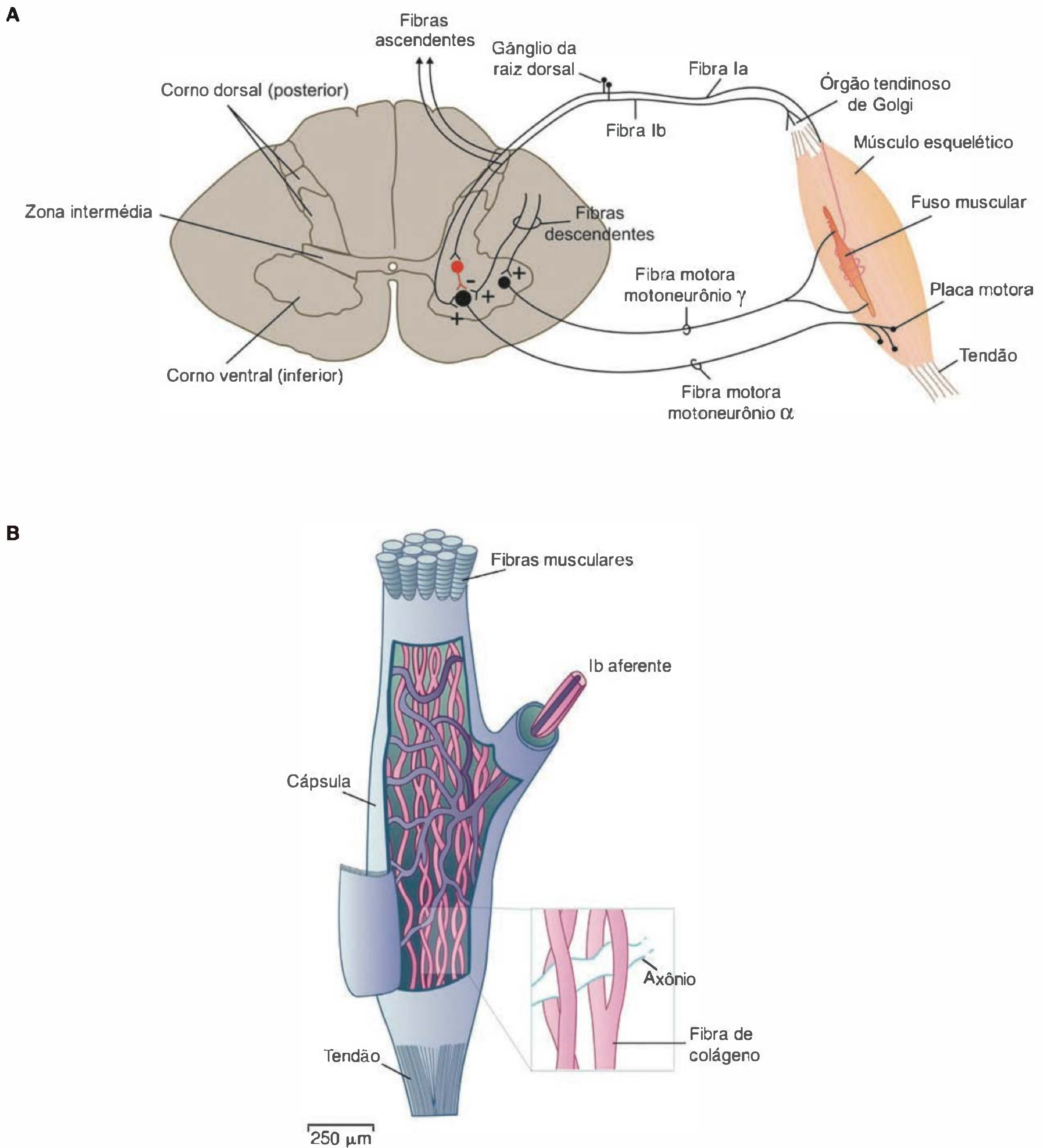


Fig. 17.3 Fundamentos do controle motor pela medula. A figura A mostra o esquema de um arco reflexo motor e a figura B detalha o órgão tendinoso de Golgi (OTG). Uma resposta de estiramento típica inicia-se com o estiramento do fuso muscular, detectado pelo aumento de disparo das fibras Ia, ampliando a descarga excitatória sobre o motoneurônio alfa que inerva as fibras extrafusais. Esse incremento provoca aumento da liberação de acetilcolina na placa motora, elevando o tônus muscular. A tensão gerada pelo aumento do tônus é sentida pelo OTG, cujas fibras Ib conectam interneurônios inibitórios. O OTG constitui-se de uma estrutura encapsulada contendo terminações nervosas livres cujos ramos encontram-se entrelaçados às fibras de colágeno e proteoglicanos que formam o tendão. A tensão no tendão comprime os terminais livres, gerando potenciais de ação que trafegam pelo aferente Ib. Quando a tensão atinge patamares elevados, a frequência da Ib pode atingir um valor limiar tal que acaba por inibir a despolarização do motoneurônio alfa, conduzindo à repolarização da fibra muscular, cessando a contração. Dentro de certos limites, o estado de sensibilidade do circuito e a própria resposta motora podem ser modulados por fibras descendentes supra-espinais. (Modificado de Haines DE. *Fundamental neuroscience*. Churchill Livingstone, 1997, p. 339, fig. 23.5; e de Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Principles of neuronal science*. 3rd. Elsevier, 1991, fig. 37.3.)

Ruffini”) e sua característica mais importante é apresentar lenta adaptação. Isso significa que ele permanece disparando enquanto houver estímulo, parecendo detectar a intensidade no movimento articular. Também é relatado que alguns receptores articulares apresentam terminais livres, similares aos terminais de Golgi, enquanto outros mostram ser compostos por corpúsculos que lembram os receptores de Pacini. Assim como os terminais de Ruffini, os **terminais de Pacini** são recobertos, mas nesses últimos seu encapsulamento é formado por várias camadas de membranas. Esse atributo confere aos terminais uma aparência de botão recoberto, por isso são conhecidos por **corpúsculos de Pacini**. Outra particularidade importante é que os terminais de Pacini apresentam uma rápida adaptação quando o estímulo tem pressão constante. Essa característica sugere que esse receptor é sensível às variações de velocidade. Esses receptores estão posicionados de tal forma que sofrem distensão ou compressão de acordo com o movimento articular, sendo cada um especialmente sensível a poucos graus de movimento. A composição e disposição espacial entre eles na cápsula articular permite abranger todo o espectro angular da articulação. Receptores articulares encapsulados são inervados por fibras mielinizadas dos tipos II e III, ao lado de terminais livres provenientes de aferentes não-mielínicos do tipo IV ou C. No início do movimento, o receptor dispara uma salva de potenciais nas fibras aferentes cuja frequência aumenta em virtude do incremento de velocidade e estabiliza em um valor diferente quando o movimento cessa. Caso a velocidade seja constante, a frequência também aumenta, entretanto, ao término do movimento, a frequência final irá depender da amplitude desse movimento, ou seja, do **quanto** a articulação moveu-se. Assim, a combinação dos diversos receptores e de suas particulares propriedades fásicas e tônicas, em cada cápsula, permite identificar a **posição** da articulação, além da **direção** e **velocidade** da oscilação. Como quaisquer informações proprioceptivas, essas ascendem pela medula pelo sistema da coluna dorsal-lemnisco medial até o complexo ventrobasal talâmico e, daí, ao córtex somestésico e cerebelo.

Receptores vestibulares

Vimos até agora que as informações que chegam ao SNC como (1) velocidade e grau de contração, (2) tensão exercida por essa contração, (3) posição, mudança e velocidade do movimento articular são combinadas e oferecem ao organismo a percepção do corpo e membros no tempo e espaço. Entretanto, se o fuso muscular, o órgão de Golgi e os receptores articulares são hábeis em identificar e medir o movimento dos membros em relação **ao corpo**, são incapazes de avaliar o movimento **do corpo**, ou seja, seu deslocamento no ambiente. Essa informação é necessária para promover ajustes posturais e retroalimentar os sistemas motores durante a locomoção, mantendo seu equilíbrio. Dessa maneira, por meio de receptores cranianos especializados em perceber movimento e mudanças de direção, cabe ao **sistema vestibular** detectar a posição e avaliar mudanças de velocidade no deslocamento da cabeça. Movimento pode acontecer ao longo de um plano ou no eixo desse plano e o sistema vestibular apresenta estruturas encarregadas em medir e diferenciar entre ambos.

Quadro 17.1 Esclerose lateral amiotrófica

Várias doenças afetam neurônios motores que podem estar localizados no córtex, mesencéfalo ou medula espinal e os sinais clínicos dependem de quais desses neurônios foram afetados. Embora as síndromes mais comuns impliquem a degeneração de ambos, quando a lesão é predominantemente restrita aos neurônios medulares, ela produz hipotonia, levando à perda de massa muscular. Uma das doenças mais conhecidas é a esclerose lateral amiotrófica (ELA), também conhecida por doença de Lou Gehrig por ter acometido esse famoso jogador de beisebol no final dos anos 1940. Por amiotrofia entende-se fraqueza muscular e a destruição da própria fibra muscular em consequência à sua desnervação funcional. Embora a degeneração também afete neurônios motores presentes no córtex cerebral, a ELA é a mais freqüente doença neural que afeta neurônios relacionados com o sistema nervoso periférico. Uma característica comum é a combinação de rigidez e hiper-reflexia com fraqueza e fasciculação em uma mesma e determinada região do corpo. Enquanto os dois primeiros sintomas são decorrentes da disfunção dos sistemas descendentes motores provenientes de áreas corticais, os segundos são típicos sinais de degeneração medular. É uma doença incapacitante e progressiva, relativamente rápida (evoluindo a óbito em poucos anos), tendo como causa freqüente de morte a falência respiratória por perda da capacidade funcional dos músculos no pescoço que controlam deglutição e regurgitação e do diafragma, este diretamente relacionado à ventilação pulmonar. A perda neural é intensa na região anterior medular e as poucas células colinérgicas remanescentes apresentam-se pequenas e enrugadas. A destruição de astrócitos é comum e a combinação de perda neuronal com astrocitose leva ao estreitamento das raízes espinais anteriores. As causas dessa morte neuronal seletiva aos neurônios motores variam entre toxinas, envelhecimento prematuro, perturbações no microambiente neuronal (perda do balanço entre fatores tróficos), infecções virais e desvios metabólicos. Sabe-se ainda que em cerca de 15% dos casos com histórico familiar recorrente foi detectada alguma perturbação ligada ao cromossomo 21, suspeitando-se de uma mutação no gene que codifica a enzima superóxido dismutase (SOD). A atividade metabólica celular produz muitos ânions superóxidos e a SOD, sendo um forte agente antioxidante, parece ser capaz de neutralizar esse processo. No caso de neurônios, sua ausência, ou produção insuficiente, tornaria a célula incapaz de combater a oxidação em excesso, levando à morte neuronal. Até agora não existe tratamento específico para a ELA. Certos agentes farmacológicos, como o Riluzol e a administração dos fatores de crescimento do tipo insulínico (IGF-1) ou derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*), têm sido bastante utilizados mas, infelizmente, apenas proporcionam uma sobrevida adicional de alguns meses.

O aparelho vestibular encontra-se alojado em uma cavidade peculiar no osso temporal chamada labirinto ósseo, dorsal e medial à orelha média, que também inclui a cóclea. É composto por dois órgãos em forma de bolsa, o **sáculo** e o **utrículo**, e três **canais semicirculares** em cada lado

da cabeça (Figura 17.4). Dentro do labirinto ósseo existe uma intrincada rede de ductos e cavidades interconectadas chamada de **labirinto membranoso** e todo o seu interior é preenchido por um fluido que banha essas estruturas. Os **receptores vestibulares** são células ciliadas presentes nas cavidades no labirinto membranoso que reagem ao estímulo mecânico.

No interior do sáculo e do utrículo há uma pequena região que apresenta um tapete de células ciliares mecanoreceptoras sobre o qual estão dispostos inúmeros pequenos pedriscos chamados de **estatocônias** ou **otolitos** (de *oto* = orelha, + *lito* = pedra). Esses fragmentos são feitos de cristais de carbonato de cálcio e estão dispersos em um meio altamente viscoso presente nessa área. Essa região toda é chamada de **mácula** e, durante mudanças de velocidade

(aceleração ou desaceleração), as células ciliares acompanham o movimento da cabeça, pois estão presas ao tecido do labirinto enquanto, por inércia, os otolitos tendem a permanecer na posição (momento ou *momentum*) em que se encontravam. O atrito exercido pelo tapete ciliado traciona os filamentos que reagem produzindo estímulos (variação na liberação do neurotransmissor glutamato) da célula ciliar na fibra aferente. A aceleração positiva (o arranque) leva a um aumento proporcional na liberação de glutamato e a um aumento na frequência de disparo das fibras aferentes, enquanto a aceleração negativa (freio, desaceleração) reduz essa ativação (Figura 17.5). Como a mácula do sáculo está disposta em uma posição próxima da vertical, enquanto a mácula do utrículo tem uma posição mais horizontal, o sáculo tem maior sensibilidade quando o indiví-

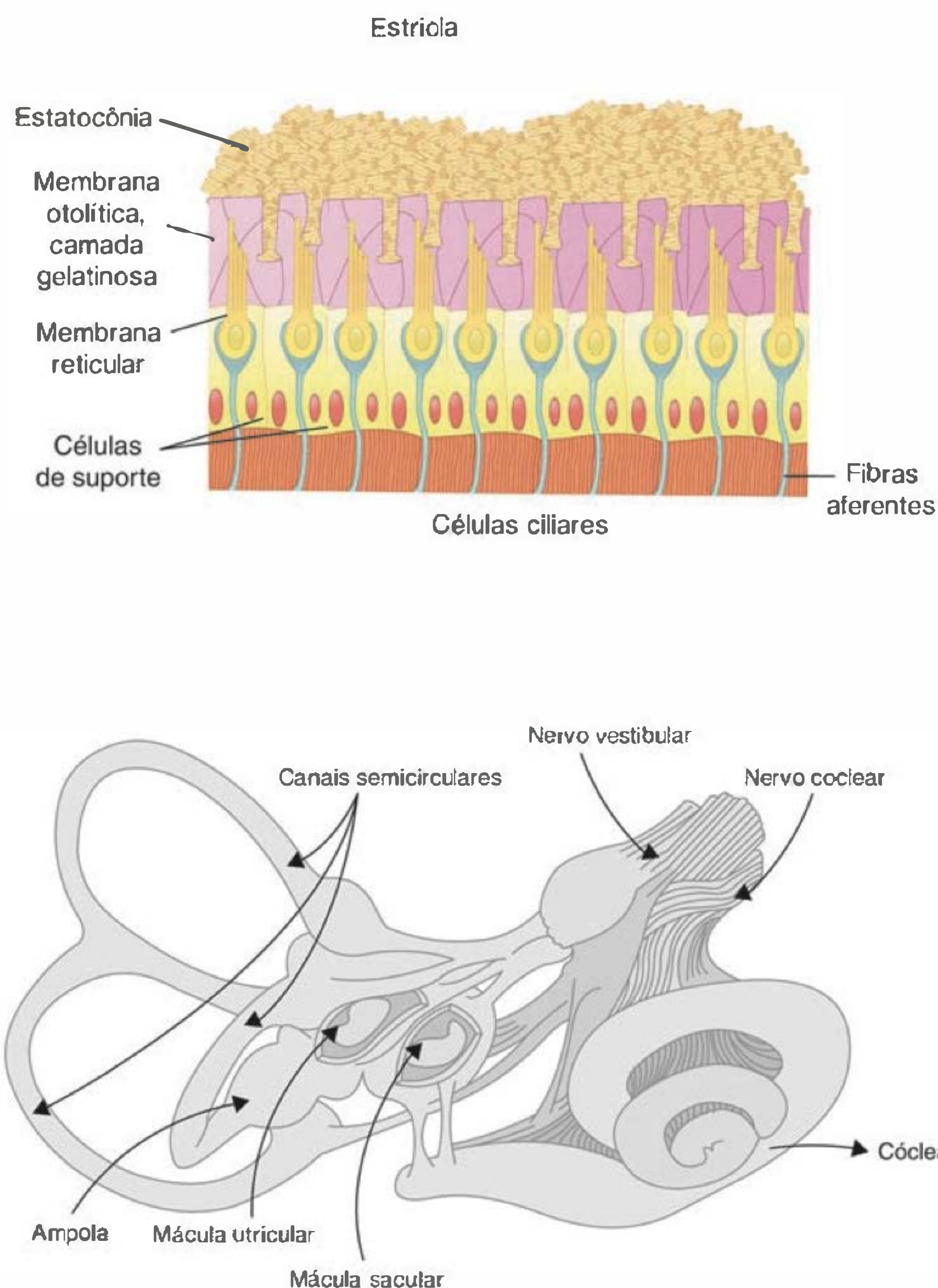


Fig. 17.4 Aparelho vestibular e estrutura da mácula. O aparelho vestibular compreende três canais semicirculares, o sáculo e o utrículo posicionados junto à cóclea, responsável pela decodificação das informações auditivas. Os canais encontram-se dispostos em posição ortogonal contemplando três eixos e planos distintos, porém complementares, finalizando em uma base onde estão suas ampolas, as porções sensoriais. O sáculo e o utrículo estão posicionados nessa mesma região, cada qual com sua mácula onde estão os terminais sensoriais. O aparato macular é composto por células ciliadas que são a parte encarregada da detecção de movimento, por uma camada gelatinosa que banha os cílios e pela membrana otolítica, que contém cristais de cálcio. As informações são levadas ao sistema nervoso central por meio de fibras aferentes que fazem sinapse com as células ciliadas. O conjunto dessas fibras forma o nervo vestibular que se une ao nervo coclear constituindo o oitavo par craniano, o vestibulococlear. Os corpos celulares das fibras aferentes vestibulares (porção periférica) estão em um gânglio chamado de gânglio de Scarpa ou gânglio vestibular, com a porção central (fibras vestibulares que adentram no sistema nervoso central) terminando na região do tronco, em núcleos do complexo nuclear vestibular. (Modificado de Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick, D, Katz, LC, LaMantia AS, McNamara JO (ed.). *Neuroscience*. USA: Sinauer Associates, 1997, p. 251, fig. 13.4.)

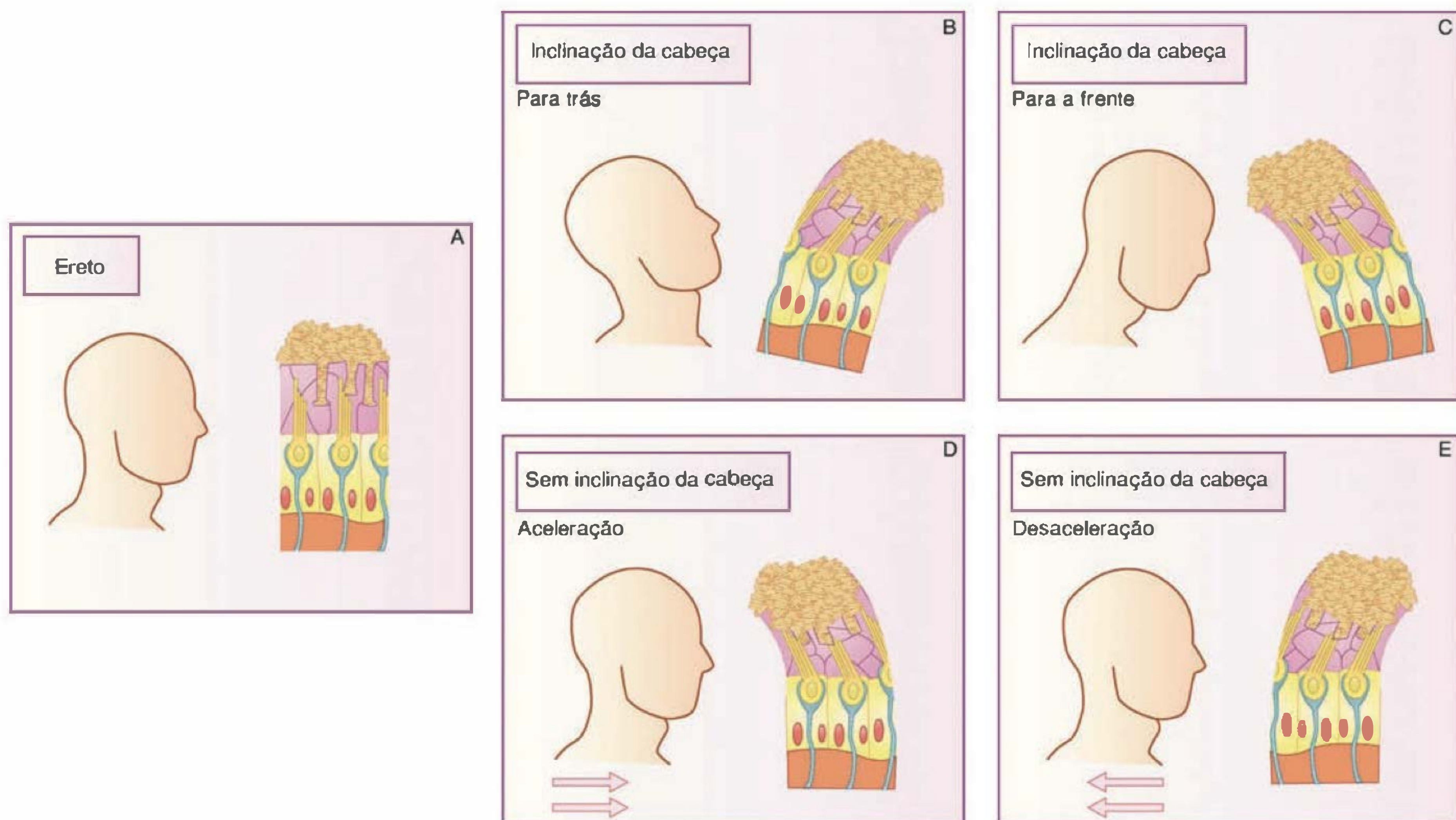


Fig. 17.5 Estímulo nas máculas. Em posição estacionária, usando ambas as estruturas como referencial (A), a cabeça e os órgãos vestibulares não estão em movimento, significando um padrão estável de estimulação trafegando pelas fibras aferentes. Quando movemos a cabeça, seja levantando-a (B) ou abaixando-a (C), o deslocamento da membrana reticular em relação à membrana otolítica balança os cílios das células ciliares, que variam seu potencial de membrana, promovendo maior ou menor liberação de glutamato na sinapse entre a célula ciliar e o terminal da fibra aferente sensorial. Esse mesmo princípio é válido quando aceleramos (D) ou desaceleramos (E). Embora a sensação seja idêntica para B e D e em C e E, diferenciamos o tipo e forma de oscilação (e, portanto, qual movimento) pela ativação (B e C) ou não (D e E) de receptores musculares em músculos do pescoço. (Modificado de Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick, D, Katz, LC, LaMantia AS, McNamara JO (ed.). *Neuroscience*. USA: Sinauer Associates, 1997, p. 252, fig. 13.5.)

duo está deitado e o utrículo responde melhor quando o indivíduo está em pé. Ambos os receptores sofrem rápida adaptação, ou seja, respondem apenas à aceleração, mantendo o padrão de disparo quando a velocidade é estável e são ressensibilizados mediante bruscas mudanças na velocidade do movimento, seja ela nos planos horizontal, vertical ou planos intermediários por composição de sinal. Em resumo, são receptores especializados em detectar **aceleração linear**.

Os **canais semicirculares** têm esse nome pois são compostos por três ductos em forma de semicírculo dispostos em ângulo reto uns aos outros ao longo de três planos dimensionais e são denominados de acordo com sua posição anatômica: anterior, médio e posterior. Na base de cada canal existe uma expansão, chamada de **ampola** (ou crista ampolar), onde está a região receptora propriamente dita (Figura 17.6). No interior da ampola estão células ciliares que contêm longos cílios (ou pêlos; assim, são também conhecidas por **células pilosas**) de tamanhos diferentes ligados uns aos outros por uma fina membrana. Os cílios despontam para cima do assoalho formado pelas células e o tecido de sustentação, onde estão em íntimo contato com um fluido gelatinoso. Essa estrutura composta pela massa gelatinosa na qual os grandes cílios estão imersos é chamada de **cúpula** e encon-

tra-se ladeada pelo fluido presente no interior do canal semicircular, a endolinfa.

Em repouso, ou seja, quando a cabeça não está mudando de posição, a endolinfa exerce pressão igual em ambos os lados da ampola, mantendo os cílios (pêlos) em posição estática. Quando a cabeça roda (e movimento rotacional acontece em torno de um eixo), ocorre um deslocamento de endolinfa que, por sua vez, desloca a cúpula, alterando a tensão das membranas ciliares e intraciliares.

No início do movimento, da mesma forma que no sáculo e no utrículo, a inércia tende a manter a endolinfa fixa enquanto o labirinto todo (incluindo a ampola) se move e a cúpula reage a essa resistência. Os cílios têm tamanhos diferentes; eles variam segundo um gradiente de altura, cílios menores em um lado, que vão ficando gradativamente mais longos. Essa diferença de tamanho gera maior sensibilidade e, quando a endolinfa "empurra" os cílios, diminui a tensão nas membranas, causando menor excitação. A consequência é a inibição no disparo das fibras aferentes. Quando a endolinfa "puxa" a cúpula, o tracionamento das membranas leva a maior excitação, causando aumento na frequência de disparos na fibra aferente.

A rotação da cabeça em um determinado eixo do plano vertical ou do plano horizontal como, por exemplo, levar a

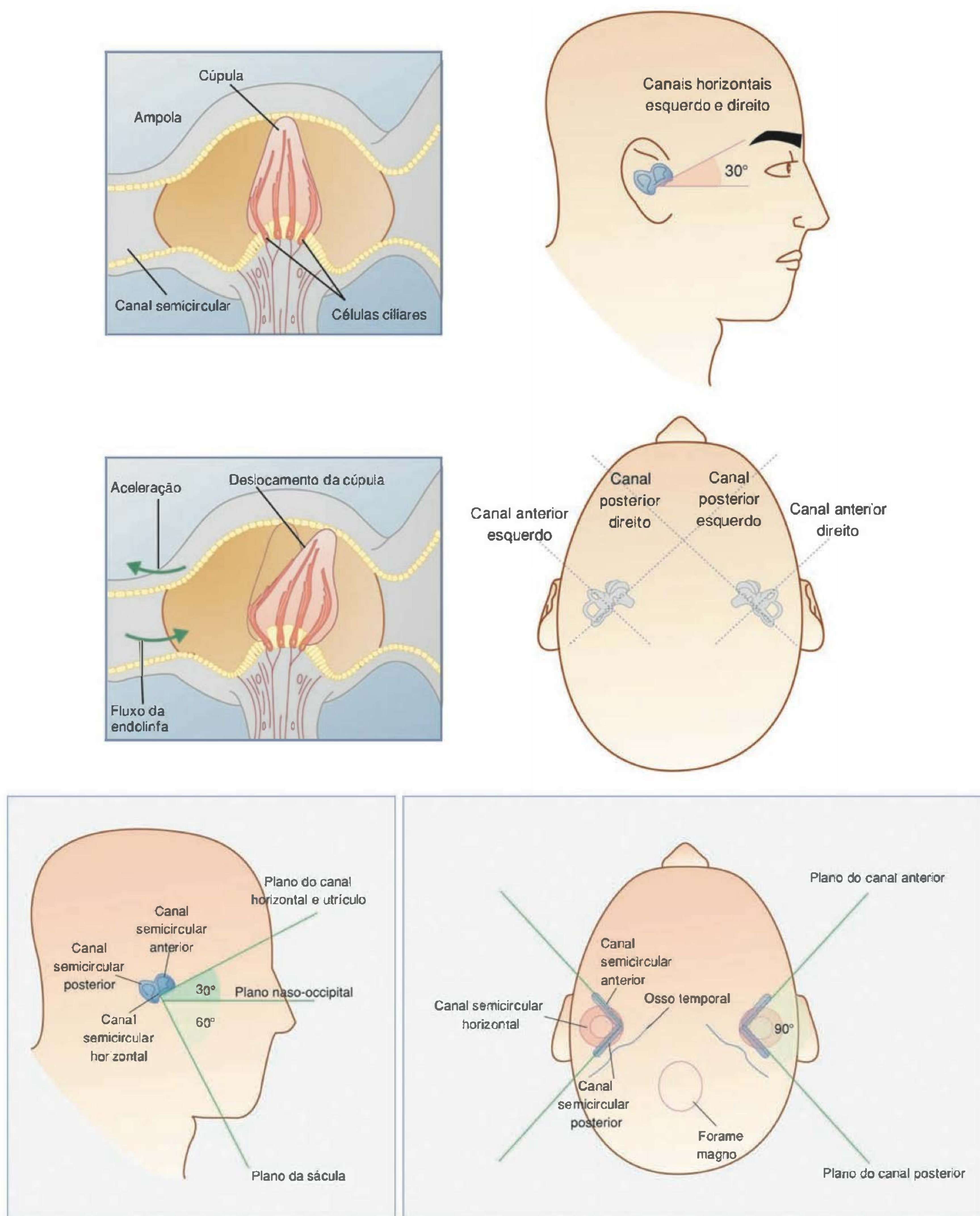


Fig. 17.6 Detalhe e funcionamento das ampolas. A tríade que constitui o aparelho conhecido por canais semicirculares está alojada no osso temporal, junto à cavidade auricular. Os canais semicirculares estão dispostos compreendendo três planos, o horizontal (na verdade, inclinado 30 graus acima do horizonte), o anterior e o posterior, de cada um dos lados da cabeça. A região sensorial de cada canal semicircular fica na ampola, um alargamento na base do canal contendo grande número de células com longos cílios formando tufo sensíveis ao deslocamento da endolinfa que preenche o interior dos canais. Eventuais rotações nos eixos em cada plano movimentam a endolinfa que desloca os cílios, gerando variações na velocidade do movimento (aceleração) em torno de um mancal (eixo do plano), caracterizando mudança de ângulo, ou seja, detectando aceleração angular. (Modificado de Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick, D, Katz, LC, LaMantia AS, McNamara JO (ed.). *Neuroscience*. USA: Sinauer Associates, 1997, p. 254, fig. 13.8; e Haines DE. *Fundamental neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 1997, p. 306, fig. 21.3.)

cabeça para cima ou para baixo ou virar para o lado, gera excitação em um sentido e inibição no outro e o organismo identifica esse padrão (Figura 17.7). A conexão sináptica entre células ciliares ampolares e fibras aferentes utiliza glutamato como neurotransmissor e a quantidade liberada

é proporcional à ativação celular. A quantidade liberada excita mais ou menos a fibra aferente, modulando sua taxa de excitação. Essas informações (a diferença na frequência entre ambos os lados e o valor dessa diferença) são levadas ao SNC por meio do nervo vestibulococlear (NVIII) e daí

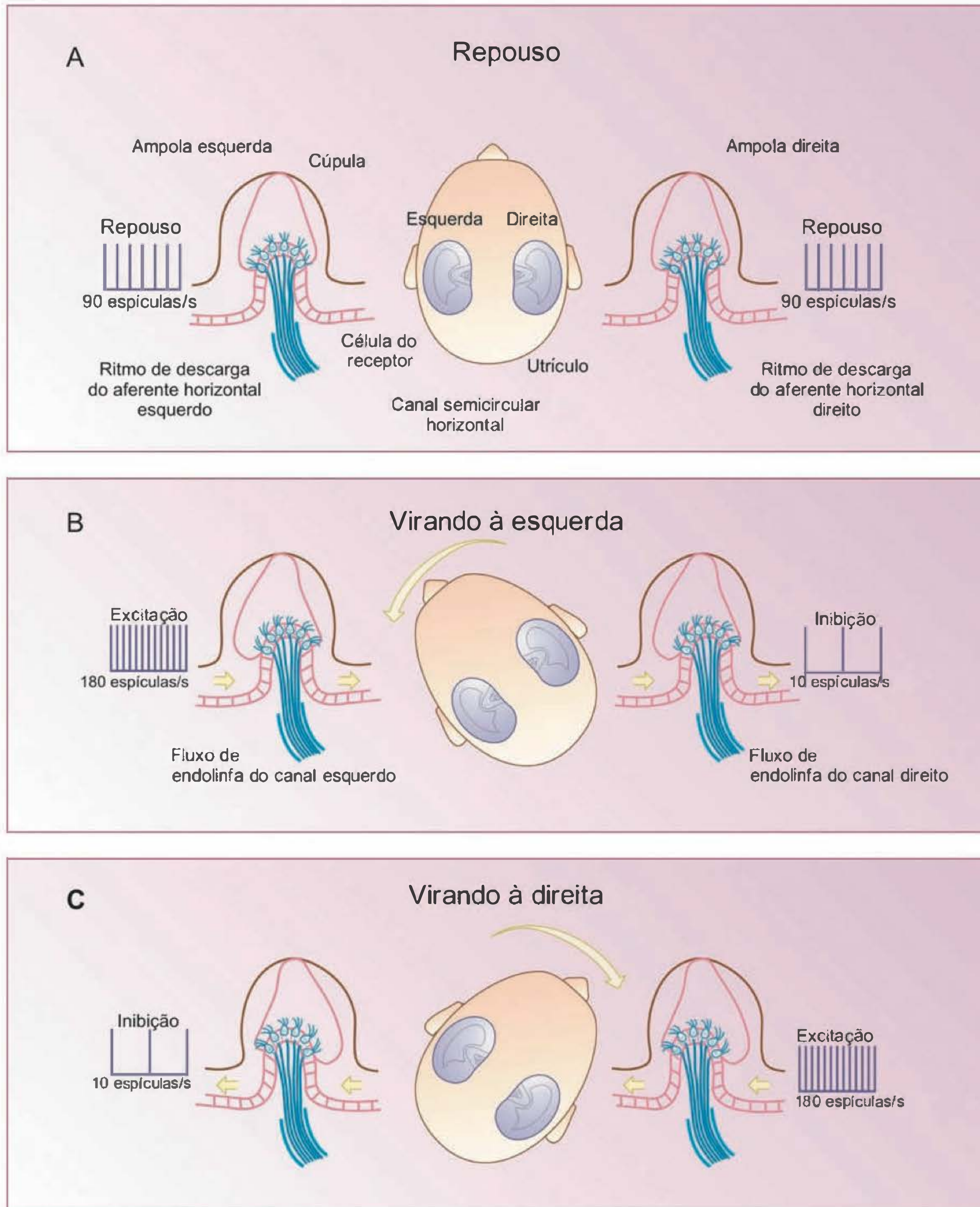


Fig. 17.7 Estimulação nos canais semicirculares e entrada das informações no SNC. Em repouso (sem variação de movimento) existe uma equivalência na frequência de potenciais de ação nas fibras aferentes de ambos os lados. Quando acontece um episódio motor que envolva rotação da cabeça, um lado é estimulado em oposição ao lado oposto, cujo grau de estimulação decai em magnitude. A excitação e a inibição são dependentes do sentido da rotação, porém esse padrão contraposto é semelhante e válido para os três eixos dos três planos representados pelos canais semicirculares. (Modificado de Haines DE. *Fundamental neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, 1997, p. 310, fig. 21.8.)

Quadro 17.2 Síndrome vestibular

Um dos sintomas neurológicos mais comuns é a tontura. Ela refere-se à sensação ilusória de movimento. A sensação pode ser de que o próprio indivíduo ou seu corpo está girando, ou ainda de que algo externo (como o quarto ou as paredes) está rodando em torno dele. Esse fenômeno também pode aparecer durante episódios de ingestão alcoólica, pois o álcool interfere com o processamento do sistema nervoso central. O álcool pode causar perda de sincronismo entre as informações labirínticas provenientes de ambos os lados. Como na ausência de aceleração não há variação na frequência de disparo dos neurônios sensitivos, os dois lados oferecem um disparo semelhante. Havendo discrepância, e sem capacidade de decidir qual informação é verídica, enjôo ou sensação de movimento aparecem. Um método eficaz é utilizar uma outra fonte de informação sensorial, como tato, por exemplo, para auxiliar nosso sistema nervoso a perceber que não estamos em movimento, muito menos as paredes de nosso quarto. Dessa forma, mesmo deitados na cama, ao colocar a mão no chão “aterramos” nosso corpo e estabilizamos nossos sentidos de posição. Nosso sistema “desconsidera” as informações conflitantes, cessando o giro tal qual quando temos labirintite conseguimos ficar em pé, desde que de olhos abertos. Nesse caso, a infecção no labirinto também produz perda de sincronismo e usamos a visão para estabilizar nossa postura. Enquanto pudermos manter o olhar na linha do horizonte, conseguiremos manter nossa postura ereta. Basta fechar os olhos para que o balanço postural seja cada vez mais ampliado, até que a queda seja inevitável. Da mesma maneira, lesões no nervo vestibular geram resposta similar e enjôos em viagens por ar ou terra podem ser sintomas de excessiva estimulação do sistema vestibular. Uma outra manifestação clínica importante é a síndrome de Ménière, caracterizada por um ataque súbito de tontura, geralmente associado com prostração, náuseas, muitas vezes vômitos, surdez e zumbido. Ela foi primeiramente descrita por Prosper Ménière em 1861 mas apenas recentemente esse distúrbio foi relacionado ao acúmulo de fluido (endolinfa) no labirinto, que pode ser responsável por desencadear essa condição. Embora não se tenha consenso sobre se esse excesso de volume endolinfático é causa ou consequência, muitos portadores dessa síndrome referem-se a perdas auditivas anteriores ao aparecimento do quadro sintomático. Enquanto todos relatam que ela é episódica e muitos “pressentem” a crise, alguns informam que a vertigem aparece sem prévio aviso. Visto que o agente ainda não foi descoberto, não existe um tratamento efetivo. Intervenções cirúrgicas drásticas como a labirintectomia impedem o aparecimento de novas crises de tontura mas pouco pode ser feito para reduzir o zumbido que muitas vezes permanece como seqüela, sem mencionar a perda auditiva progressiva.

ao tálamo, córtex e cerebelo. A magnitude do incremento de frequência de um lado é proporcional ao decremento de frequência do lado oposto (contralateral) que, por sua vez, é dependente da velocidade com que a rotação acontece. Por meio da combinação de todas essas informações, nosso sistema nervoso é capaz de identificar e diferenciar quando acenamos dizendo “sim”, quando rodamos a cabeça significando um “não”, ou perceber quando estamos rodando

ou acelerando nosso carro. Receptores presentes na crista ampolar são facilmente adaptáveis e apenas mudanças na velocidade (aceleração ou desaceleração) do movimento que acontece nos eixos dos planos (rotações) são detectadas. Os receptores dos canais semicirculares são então especializados em detectar aceleração angular.

Um aspecto importante a ser lembrado é a característica bilateral da informação processada pelo sistema vestibular. Caso haja discrepância entre os lados, o sistema nervoso não consegue estabelecer ou definir um vetor e advém ilusão de movimento e o conflito de informação entre os lados gera desconforto como tonturas e náuseas.

INTEGRAÇÃO CABEÇA-PESCOÇO E POSICIONAMENTO DO CORPO

Cada vez que movemos a cabeça estamos produzindo algum tipo de aceleração. A combinação da informação macular com ampolar informa ao SNC a precisa posição de deslocamento da cabeça nas três dimensões. Visto que a cabeça encontra-se ligada ao corpo pelo pescoço, essa informação de que a cabeça saiu da inércia é combinada com as informações dos fusos musculares dos músculos esqueléticos de várias regiões do corpo. Uma rotação da cabeça à esquerda, por exemplo, gera ativação correspondente nos receptores vestibulares e também leva ao estiramento das fibras musculares dos músculos do lado direito do pescoço e encurtamento das fibras dos músculos do lado agonista ao movimento. Dessa forma, o SNC identifica que a cabeça, **mas não o tronco**, rodou à esquerda. É esse tipo de informação que permite isolar e identificar movimentos cefálicos, como os acenos positivos (significando sim) e negativos (significando não) ou mesmo a inclinação da cabeça de um lado para o outro, de movimentos envolvendo também o tronco.

Caso a **cabeça e o tronco**, apenas, virem à esquerda, não deverá haver mudança de disparo entre os receptores de fuso muscular dos músculos do pescoço em nenhum dos lados, mas é possível que receptores articulares e de músculos ligados ao quadril tenham sido ativados. Esse tipo de informação é interpretado como: a cabeça e o tronco viraram, **mas não o corpo todo**. Se os músculos encarregados de ajuste postural (majoritariamente os extensores ou proximais) e os receptores das grandes articulações conservarem estáveis seus padrões de disparo, mas os sensores vestibulares detectarem aceleração, significa para o SNC que o **corpo todo** se deslocou.

Fica agora fácil imaginar que a propriocepção depende de vários tipos de informação e que esses se somam para proporcionar um completo mapa de posição e movimento de todo o nosso corpo. Esses dados são fundamentais para (1) manter a estabilidade do corpo, esteja ele parado ou em movimento e (2) prover condições de planejar e executar movimento de partes específicas ou de todo o corpo.

PAPEL DA MEDULA ESPINAL NA ORGANIZAÇÃO MOTORA: INTEGRAÇÃO REFLEXA DA MOTRICIDADE

Reflexos flexores

Se a propriocepção é fundamental para informar onde e como estão os músculos e partes do corpo (sensação de

posição), a detecção de estímulos externos (sensações exteroceptivas) afetando a superfície o corpo é também importantíssima. Junto à propriocepção muscular (fuso muscular e órgão de Golgi), o(s) sentido(s) de tato (que incluem pressão, vibração e cócegas) também utiliza(m) receptores mecanoceptivos (que respondem a variações mecânicas). Por variações mecânicas podemos entender a variação de pressão em áreas de nosso corpo, tal como a sensação de pressão sob a sola dos pés quando estamos em pé. Esses e outros sentidos, como dor e sensação de frio ou calor, enviam informações ao sistema nervoso central através de fibras aferentes que, além de informar o tálamo, apresentam colaterais que fazem sinapse com interneurônios medulares. Esses neurônios compõem circuitos altamente especializados que constituem alças motoras. Primeiro precisamos lembrar que os motoneurônios espinais arranjam-se em disposição particular na medula anterior formando colunas que inervam unidades motoras pertencentes a músculos distintos. Esses “pacotes”, além de proximidade física, guardam estreita similaridade funcional pois apresentam-se ladeados no sentido medial para lateral, respeitando a ordem de distribuição dos músculos no sentido proximal para distal. Ou seja, os motoneurônios mais mediais controlam os músculos axiais e na medida em que os “pacotes” seguem mais laterais, controlam grupamentos musculares que se distanciam do eixo axial (Figura 17.8). Os circuitos compostos por interneurônios que são aferentados por feixes colaterais provenientes dos receptores exteroceptivos fazem sinapse com as colunas de motoneurônios e esses circuitos funcionam de maneira hierárquica, refletindo a organização somatotópica medular. Estímulos potencialmente danosos nas extremidades dos membros geram uma resposta flexora, o que implica inibição concomitante dos músculos extensores. A magnitude (amplitude da flexão) e a latência (tempo entre a apresentação do estímulo e a verifi-

cação da resposta) são variáveis e dependem da intensidade do estímulo. Estímulos ainda mais intensos também podem gerar uma resposta extensora no membro contralateral, ou ainda mobilizar outros membros cujos motoneurônios encontram-se em segmentos distantes da medula espinal. Dessa forma, estímulos de diferentes ordens de grandeza podem (1) produzir respostas restritas ao hemissegmento estimulado, (2) cruzar o eixo central e gerar uma réplica em espelho (antagônica) no lado contralateral, ou ainda (3) trafegar ao longo da medula para ativar respostas intersegmentárias. Os circuitos motores medulares apresentam altos graus de complexidade e podem funcionar por meio de “comportas”, apresentando módulos de circuitos padrões que podem ser recrutados de forma independente, concomitante ou sequencial. Se na medula espinal as informações exteroceptivas locais (receptores de dor, tato, pressão etc.) influenciam os circuitos propioceptivos musculares, outras regiões não-medulares também podem modular (ou modificar) essa influência de diversas formas.

PAPEL DO TRONCO ENCEFÁLICO NA ORGANIZAÇÃO MOTORA: POSTURA E EQUILÍBRIO

Hierarquia no controle postural

Não há movimento sem postura e o primeiro passo para compreender a manutenção (e variação) dessa postura é entender que existe um encadeamento de ações no controle do aparelho musculoesquelético. A princípio, devemos lembrar que o tônus do músculo estriado é garantido por uma contínua excitação proveniente dos motoneurônios α . Em cada ventre muscular, de forma randômica e intercalada, porém sucessiva, vários neurônios motores estão disparando a cada instante. Essa ação sempre mantém ativadas múltiplas unidades motoras, garantindo um valor global de tônus forte o suficiente para manter um determinado grau de contração. Caso esse músculo esteja relacionado com postura, esse valor basal do tônus é aquele que assegura a posição fundamental. O ato de ficar em pé, por exemplo, requer que o tônus muscular esquelético seja capaz de sustentar nosso corpo. Em um intervalo de tempo, qualquer que seja ele, sempre irá existir um número de fibras motoras se contraindo, gerando a tensão de repouso do músculo em questão. O estágio inicial de controle é o valor de disparo desse neurônio α medular, valor esse que pode ser modulado por diferentes mecanismos.

Conforme vimos anteriormente, o grau de estiramento da fibra muscular sustenta um valor de ativação sensorial propioceptiva (informação proveniente do fuso muscular) e a comunicação (sinapse) entre a fibra aferente e o motoneurônio α (a base do reflexo de estiramento, miotático) é variável. Nessa região acontece a primeira forma de controle postural e o que vimos pode ser resumido como: dentro de certos valores, o estiramento do fuso gera aumento conexo do tônus muscular. Essa ação é importante para compensar uma eventual perda de tônus que causou o estiramento. A resposta miotática, que é monossináptica, é competente para pequenas variações que acontecem a qualquer momento, mesmo durante o repouso, agindo como um ajuste fino da tensão muscular. O circuito do

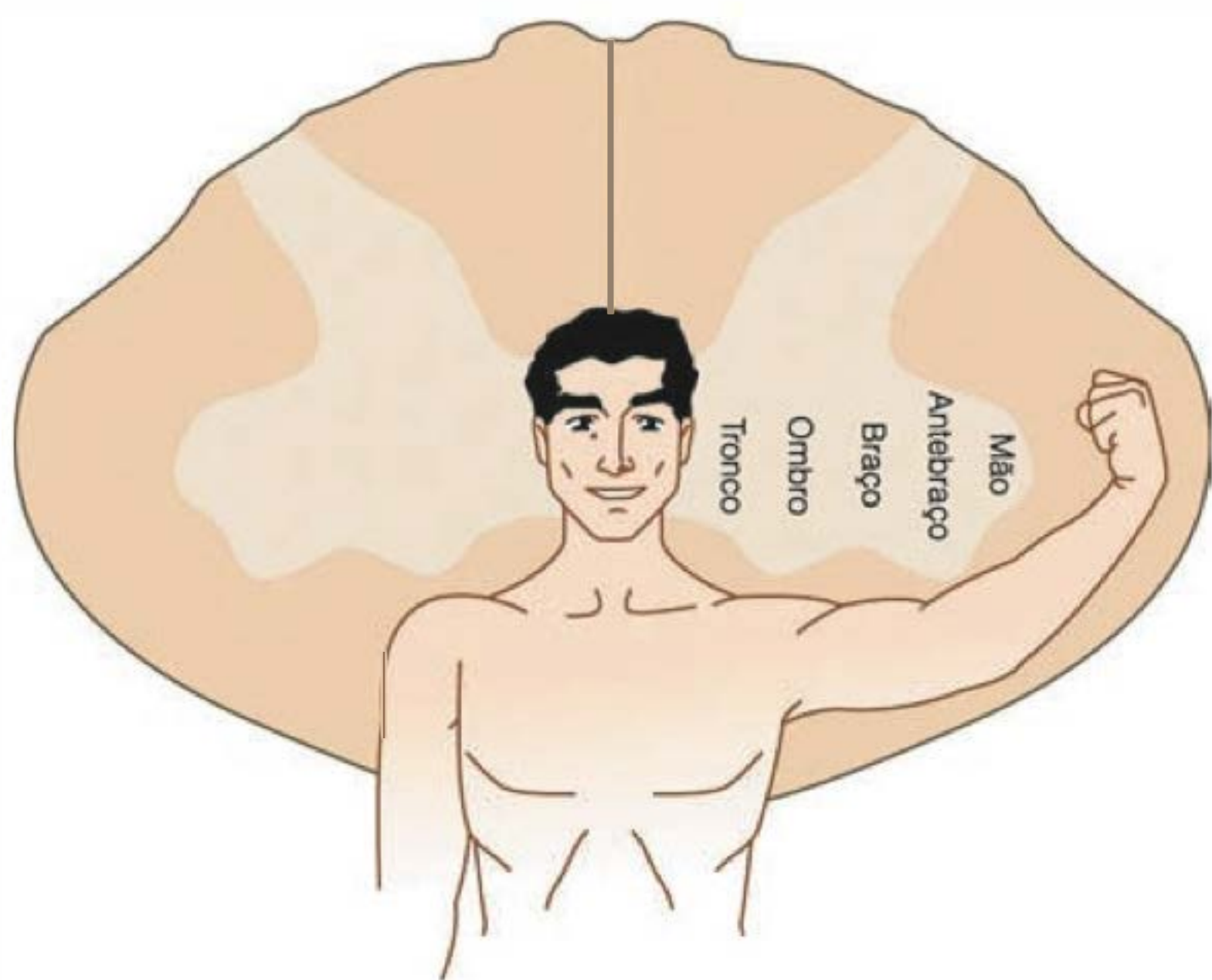


Fig. 17.8 Somatotopia dos eferentes motores na medula espinal. Grupamentos de motoneurônios medulares seguem um padrão que representa (e reflete) o posicionamento do músculo inervado por eles. Fibras musculares pertencentes a músculos proximais (axiais) são aferentadas por neurônios cujos corpos celulares estão nas regiões mediais da medula, enquanto músculos distais (apendiculares) são controlados por neurônios laterais. (Modificado de Castro AJ, Merchut MP, Neafsey EJ, Wurster RD. *Neuroscience: an outline approach*. St. Louis: Mosby, 2002, p. 104, fig. 10.1.)

reflexo miotático tem sua eficiência bastante amplificada por meio de projeções descendentes da região tronco-encefálica. Esse território contém vários grupamentos neurais que emitem axônios cujas fibras têm como alvo motoneurônios medulares. Essas projeções podem ser excitatórias ou inibitórias e atuam como um sistema de servo-controle, aumentando muitíssimo a sensibilidade ou “ganho” do reflexo miotático.

Um sistema servo-controlado é um mecanismo que contém automatismo, que em nosso caso significa a retroalimentação sensorial. Um estiramento da fibra muscular “automaticamente” gera estiramento do fuso muscular que “automaticamente” leva a aumento do disparo do motoneurônio que a inerva, “automaticamente” elevando o tônus que compensa o estiramento. Alterar o mecanismo de servo-controle em um circuito monossináptico é modificar a resposta funcional dessa sinapse, e esse atributo é conferido a um conjunto de estruturas supramedulares cujas projeções têm como alvo essa conexão sináptica. Além do **núcleo rubro**, de importância crucial nos movimentos apendiculares distais (veremos isso no próximo capítulo), três outros complexos nucleares tronco-encefálicos são particularmente importantes no controle da postura e equilíbrio (Figura 17.9). São os **núcleos reticulares pontinos (NRP)**, os **núcleos reticulares bulbares (NRB)** e o **complexo nuclear vestibular**.

Os NRP emitem projeções descendentes pelo feixe reticuloespinal pontino (ou medial) até motoneurônios medulares situados na região medial do corno anterior (Figura 17.9). A ativação dessas projeções libera o aminoácido glutamato, excitando, portanto, sua célula-alvo. Nessa área estão os neurônios motores dos músculos proximais, os extensores em especial, aqueles mais relacionados com sustentação corporal. A atividade tônica desse feixe mantém esses motoneurônios em um estado de contínua excitação, capacitando esse sistema a desencadear um alto tônus extensor. Essa resposta, embora potencialmente hipertônica, não causa um estado de contração excessiva, pois ela é antagonizada pela atuação dos neurônios presentes nos NRB.

Dos NRB saem fibras inibitórias que constituem o feixe reticuloespinal bulbar (ou lateral), tendo como fim os mesmos motoneurônios-alvo do feixe medial (Figura 17.9). Assim, o disparo dos motoneurônios anteriores é continuamente alvo de descargas tônicas excitatórias e inibitórias e com esse mecanismo de servo-controle, os núcleos reticulares ampliam a capacidade de ação do reflexo miotático e mantêm um balanço excitação-inibição bastante maleável, capaz de gerar estados de hiper- ou hiporreflexia. Neurônios dos NRP e NRB recebem aferências de diversas áreas mais rostrais e, dessa forma, sistemas motores superiores podem influenciar o tônus extensor para prover ajustes na postura do indivíduo. A participação dessas duas regiões é importante para reposicionar o corpo antecipando um eventual movimento dos membros (condição indispensável para conservar o equilíbrio) ou manter a posição quando estamos parados. Devido a esse fato esse sistema é referido como um dos principais centros de controle da **postura estática**.

O complexo nuclear vestibular (Figura 17.9) é um conjunto de quatro massas nucleares em cada lado do tronco encefálico, os núcleos vestibulares superior (NVS), inferior

(NVI), lateral (NVL, também conhecido como núcleo de Deiters) e medial (NVM). Esse complexo nuclear é um dos alvos primários de projeções que chegam do aparelho vestibular (o labirinto, contendo os receptores vestibulares). O NVL e o NVS estão posicionados no limite caudal da ponte e o NVI e o NVM estão na região rostral do bulbo. Os aferentes vestibulares (a parte vestibular do VIII par craniano, constituída por processos de neurônios bipolares oriundos do gânglio vestibular) adentram o mesencéfalo pela junção pontomedular, em posição dorsal. Enquanto muitas fibras seguem em direção ao cerebelo (feixe vestibulocerebelar), passando pela parte medial do pedúnculo cerebelar inferior, a maior parte tem como alvo sináptico neurônios presentes em núcleos do complexo vestibular. Os aferentes que vêm do labirinto (ampolas e máculas) aportam preferencialmente no NVS, NVL e NVM, com algumas fibras também chegando no NVD. Do NVS saem informações ascendentes para os centros oculomotores no tronco encefálico e dos NVM, NVL e NVI partem fibras descendentes em direção à medula espinal (feixes **vestibuloespinal medial e lateral**). O trato lateral, que é principalmente constituído por projeções eferentes dos neurônios do NVL (Deiters), projeta-se aos motoneurônios dos músculos extensores dos membros ipsilaterais (do mesmo lado). Essa projeção é excitatória e, quando efetuada, facilita o disparo desses motoneurônios, rapidamente elevando o tônus muscular. O trato medial provém, principalmente, dos NVM e NVI, e suas projeções descendentes (via fascículo longitudinal medial) também são excitatórias, mas são bilaterais, modulando músculos da cabeça, pescoço, tronco, além da musculatura proximal dos membros.

VISÃO INTEGRADA DA FUNÇÃO ESPINAL E TRONCO-ENCEFÁLICA NA ORGANIZAÇÃO MOTORA

Parte das projeções proprioceptivas (fuso muscular, órgão de Golgi, receptores articulares e informações labirínticas), vai ao cerebelo, tálamo e córtex somestésico e será utilizada para identificação de posição e controle do movimento. Contudo, objetivando o controle postural, temos que pensar que as principais projeções descendentes são: o feixe vestibuloespinal medial e o feixe vestibuloespinal lateral, que também aferentam os motoneurônios dos músculos extensores. Assim como o feixe reticuloespinal pontino (medial), a projeção vestibuloespinal (ambos os feixes) é excitatória e tem como alvo primário motoneurônios anteriores e mediais na medula espinal. Os dois sistemas (reticuloespinal pontino e vestibuloespinal) estão encarregados de manter um valor de tônus suficiente para a postura ereta, agindo particularmente sobre os músculos que sustentam a coluna vertebral e os extensores dos membros. Quando o indivíduo está parado, os feixes vestibulares apresentam uma baixa taxa de descarga; contudo, durante o movimento do organismo (deslocamento no espaço) existe forte ativação do aparelho vestibular, pois este detecta as acelerações que a cabeça sofre durante esse comportamento. A ativação é maior ainda quando são percebidas acelerações súbitas que são o reflexo de mudanças no sentido do deslocamento. Essas mudanças bruscas de velocidade, sejam elas geradas no plano ou no eixo des-

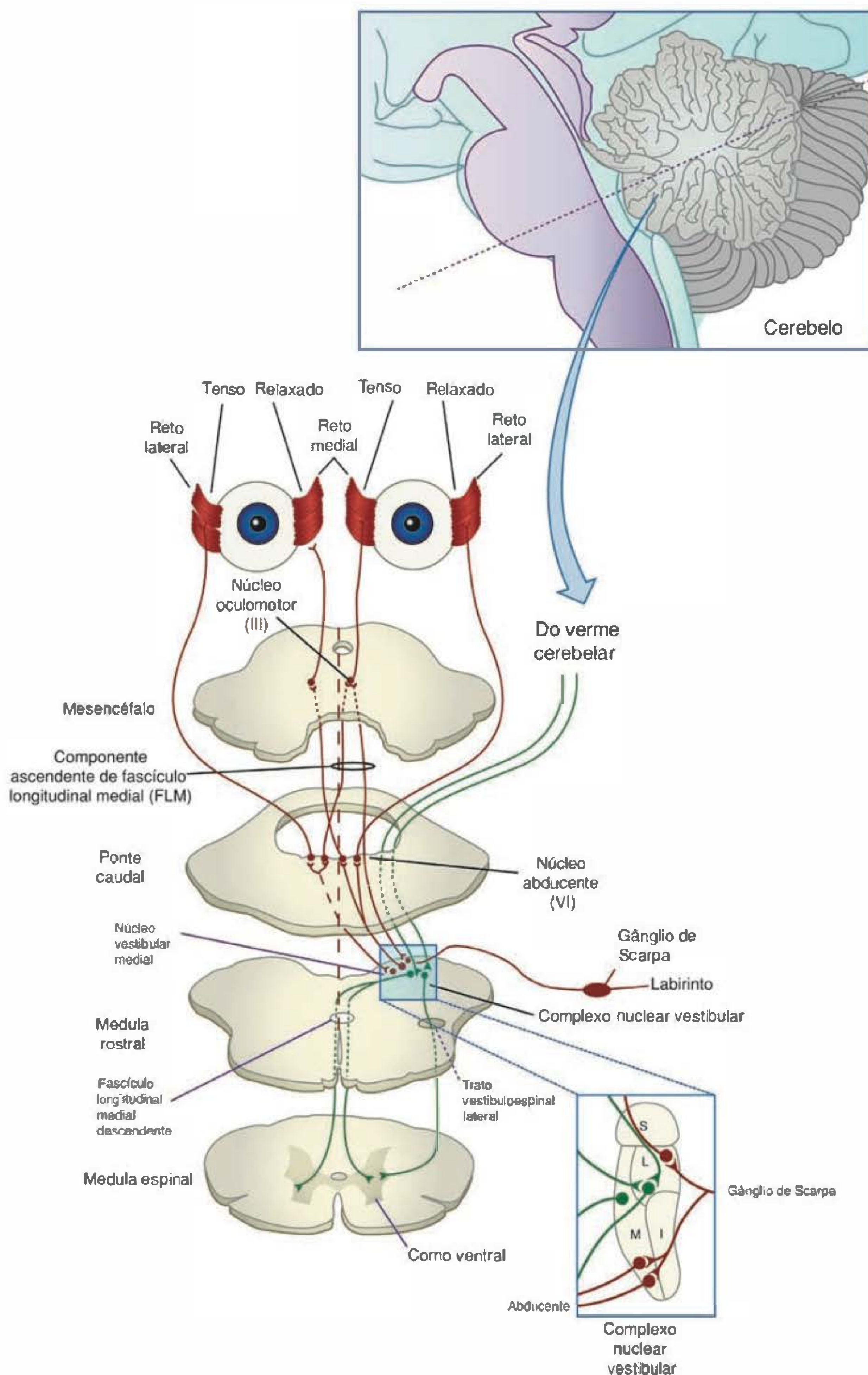


Fig. 17.9 Disposição dos núcleos vestibulares. O complexo nuclear vestibular integra quatro grupamentos neurais: os núcleos superior (S), inferior (I), lateral (L) e medial (M). Esse complexo participa do controle postural através de projeções ascendentes e descendentes, a partir de informações que chegam dos receptores vestibulares (labirinto) e do cerebelo. O labirinto (aparelho vestibular) envia sinais aos núcleos vestibulares lateral e medial (NVL e NVM, respectivamente) e esses, por sua vez, enviam sinais aos núcleos abducente e oculomotor, promovendo a integração dos movimentos oculares com ajustes corpóreos. Grande parte da adequação postural acontece no sentido látero-lateral; portanto, é bastante importante a participação dos músculos reto lateral e reto medial movimentando os olhos no eixo horizontal, numa resposta compensatória para estabilização visual às variações laterais de posicionamento. As projeções diretas do NVM ao núcleo abducente contralateral são excitatórias enquanto as ipsilaterais (mesmo lado) são inibitórias. As projeções diretas ao núcleo oculomotor têm origem no NVL, que são ipsilaterais e excitatórias. O sistema ainda é ajustado por projeções do núcleo abducente ao oculomotor por fibras que trafegam no pelo fascículo longitudinal medial (FLM). O envolvimento do cerebelo no complexo vestibular se dá por projeções provenientes do *vermis* cerebelar ao NVL. Neurônios do NVL e do NVM dão origem aos feixes descendentes vestibulares, os tratos vestibuloespinal lateral e vestibuloespinal medial. Assim, sinais periféricos (labirínticos) e centrais (cerebelares) se combinam para modular a atividade do complexo vestibular, ajustando a postura e mantendo o equilíbrio. (Modificado de Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia AS, McNamara JO (ed.). *Neuroscience*. USA: Sinauer Associates, 1997, p. 256, 257 e 258, figs. 13.10, 13.11 e 13.12.)

ses planos, acionam os receptores dos órgãos vestibulares que intensificam o padrão de descarga de suas fibras aferentes. Esse fato tem como consequência a ativação dos neurônios dos núcleos vestibulares, os quais aumentam a excitação em seus motoneurônios-alvo, causando aumento do tônus contrátil. A aceleração do corpo causa um aumento de massa a ser sustentado e esse incremento no tônus compensa isso, produzindo maior trabalho muscular. No sentido inverso, frente à aceleração negativa, os receptores vestibulares ficam inibidos e a descarga dos feixes vestibuloespinais é diminuída (valores abaixo do basal), reduzindo a excitação dos músculos. No indivíduo saudável, essa hipotonia tem a mesma magnitude da hipertonia contralateral desencadeada pela ativação vestibular. Imaginando-se que o movimento do organismo (deslocamento) são ciclos de desequilíbrio controlado, o grande papel do sistema vestibular é prover ajustes que mantenham o ritmo motor. Por sua alta sensibilidade e rapidez de ação, esse circuito vestibulo-cerebelar-medula espinal é capaz de compensar desvios motores, corrigindo a postura e evitando a queda durante o ato motor. Graças a essas propriedades que agem durante o movimento, esse sistema é mencionado como o centro encarregado da **postura dinâmica**, fundamental durante deslocamentos do corpo.

ORGANIZAÇÃO DA MARCHA

Os fundamentos da motricidade corpórea estão na organização da medula espinal com seus circuitos, e algumas de suas características funcionais básicas podem ser obtidas apenas com a observação de sua disposição anatômica (Figura 17.8). Os motoneurônios mediais controlam os movimentos axiais relacionados com a postura (por exemplo, os músculos paravertebrais) e os motoneurônios centrais e ventrais da coluna anterior controlam os músculos proximais dos membros apendiculares (como exemplo, os músculos do quadril, o quadríceps etc.). Essa organização de distribuição somatotópica sofre ativação sequencial através de circuitos de interneurônios, os quais também recebem informações somestésicas. Dessa forma, se é necessário manter a posição, apenas os músculos mais próximos do eixo central são recrutados. À medida que aumenta o desequilíbrio, aumenta também o aliciamento muscular, o que implica a ativação de outros grupos, agora os que controlam os apêndices. Na postura estática, podemos imaginar o eixo central formando um ângulo de 90 graus com o plano podálico (o chão) e o deslocamento do organismo como mudanças do ângulo desse eixo. Essa modificação leva à variação do centro de gravidade do organismo e o recrutamento muscular, necessário para compensar essa alteração, é proporcional a essa diferença de graus. A ativação dos grupamentos de motoneurônios segue esse mesmo formato, partindo das regiões mediais, passando para as unidades posicionadas na medula látero-anterior.

Todo movimento, por mais complexo que possa parecer, é obtido pela ativação controlada (nos aspectos sequencial e temporal) de grupos musculares, com a concomitante inibição (também respeitando a sequência espacial e temporal) da musculatura antagonista (Figura 17.10). A marcha pode ser tratada dessa forma pois pode-

mos imaginar que se trata de ciclos sucessivos de ativação de músculos extensores em um lado e de músculos flexores no membro do lado oposto. Em nosso caso, bípedes que somos, a extensão do membro inferior desloca o centro de gravidade de nosso corpo para a frente e o novo ponto de apoio para o membro inferior contralateral (que estava flexionado) é adiantado. A planta do pé desse membro atinge agora a superfície do chão um pouco mais à frente de onde estava o outro pé, passando a sustentar o corpo e prepara nova extensão, adiantando igualmente o corpo, num processo repetitivo. Assim, para cada lado, episódios de extensão intercalados com flexão aconteceriam durante um certo tempo (o tempo de duração do movimento), no mesmo momento em que o lado oposto apresenta a resposta inversa. Esses episódios de recrutamento podem acontecer sob comando cortical e o tempo, vigor e amplitude de cada ciclo flexão-extensão podem variar, gerando passos com velocidade e alcance diferentes. Os circuitos medulares que coordenam a atividade nos membros inferiores estão presentes na área da intumescência lombar (Figura 17.11), mas a marcha em humanos inclui um movimento cruzado dos membros superiores (atributo de circuitos na região torácica). À medida que o membro inferior esquerdo, por exemplo, avança, esse movimento à frente é acompanhado pelo membro superior direito. O membro superior esquerdo acompanha o movimento do membro inferior direito e esse balanço oscilante, produto da integração longitudinal medular, assegura melhor equilíbrio durante o andar, sendo um resquício de nossa origem quadrúpede.

Na marcha, a sustentação do corpo é alternada entre os membros inferiores que têm que proporcionar tensão suficiente para isso e pequenas correções posturais são feitas a todo instante, por meio da modulação do tônus de poucos grupos musculares. Neste capítulo nós observamos que o valor basal do tônus muscular é proporcionado pela descarga neural das aferências provenientes do fuso muscular, cuja sinapse com o motoneurônio α é modulada por descargas descendentes da região tronco-encefálica. Também vimos que os núcleos reticulares mantêm uma descarga tônica excitatória (de origem pontina) e inibitória (proveniente dos núcleos bulbares) nos motoneurônios anteriores medulares. Por sua vez, e quando ativados, os núcleos do complexo vestibular enviam descargas excitatórias a esses mesmos motoneurônios mediais e, em menor escala, a grupamentos musculares mais laterais. Quanto maior o desequilíbrio, tanto maior a intervenção das regiões tronco-encefálicas, o que inclui maior recrutamento (em intensidade e número) de unidades motoras. Distúrbios durante o movimento (detectados por receptores no labirinto) geram respostas compensatórias que dependem da gravidade da perturbação, desencadeando desde mínimos acertos no tônus de um determinado músculo até o acionamento de resposta reflexa mais complexa como, por exemplo, a extensão concomitante de ambos os membros superiores na eminência de uma queda.

Em síntese, a motricidade é baseada em reflexos cujo cerne encontra-se na medula. O sistema eferente somático (voluntário ou não) utiliza o recrutamento dos circuitos presentes nesses reflexos e as respostas motoras podem ser tão elaboradas na medida de nossa capacidade (e habilidade) em aliciá-los.

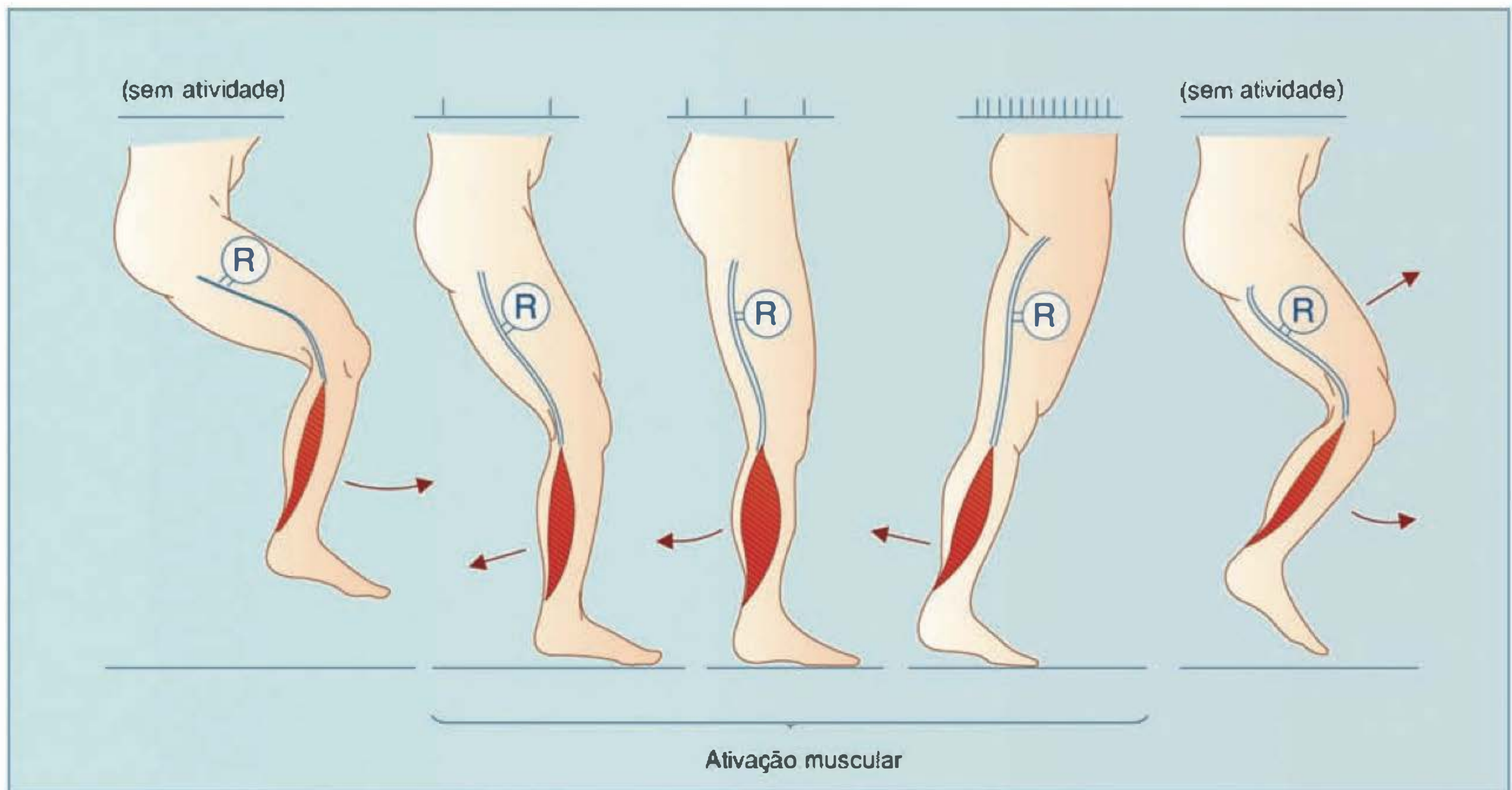


Fig. 17.10 Ativação do músculo tríceps durante um passo. Durante o caminhar o pé aproxima-se da base e o músculo apresenta-se com um valor mínimo de tônus, pois está apenas amparado. Tão logo a superfície da planta do pé percebe resistência (quando o pé atinge o chão), é iniciado um gradativo aumento no grau de atividade muscular. Esse incremento acontece primeiro para sustentar o corpo e segundo para impulsionar o organismo contra a base, gerando um adiantamento do centro de gravidade. Nessa última ocasião, o corpo agora está sendo sustentado pelo membro contralateral. (Modificado de Castro AJ, Merchut MP, Neafsey EJ, Wurster RD. *Neuroscience: an outline approach*. St. Louis: Mosby, 2002, p. 121, fig. 11.7.)

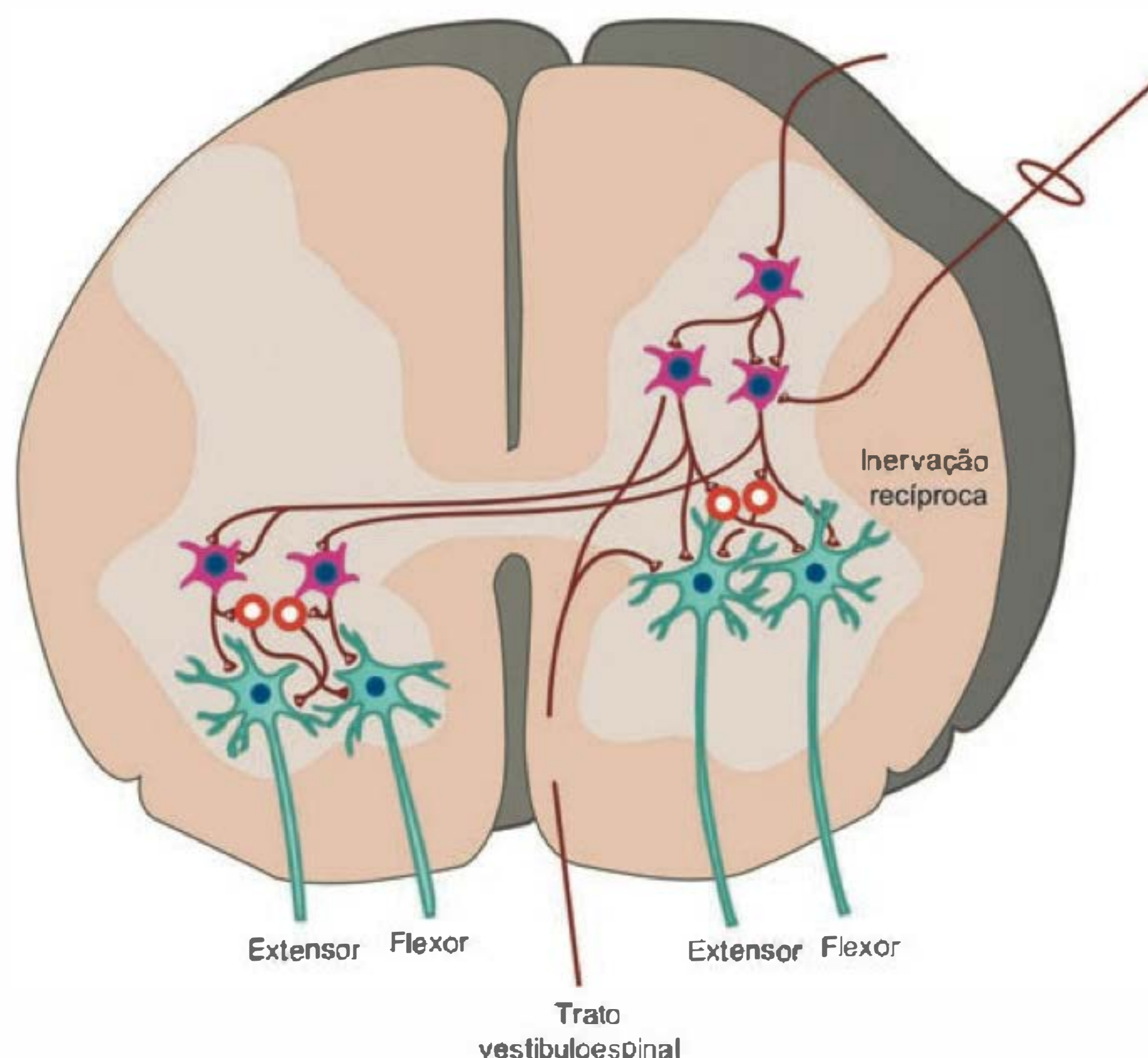


Fig. 17.11 Modelo de circuito motor na medula. Imaginemos um movimento cíclico iniciando-se com a gradativa ativação do músculo extensor no lado direito ao mesmo tempo que o músculo flexor é inibido no mesmo lado. Embora ocorrendo ao mesmo tempo, esse padrão aparece invertido no lado oposto onde, no membro contralateral, o extensor é inibido, enquanto o flexor é excitado. Uma resposta desse tipo leva a uma inicial sustentação do corpo pelo membro direito, enquanto o membro esquerdo é fletido. Esse padrão contraposto é alterado pouco a pouco, sendo substituído por uma excitação do extensor esquerdo com incremento da excitação do flexor direito. A atividade cíclica, aliada ao deslocamento do centro de gravidade, produz o padrão básico de sustentação alternada. Em baixa amplitude acontece para os lados (movimento látero-lateral) quando ficamos em pé por muito tempo, servindo para revezar os pontos de apoio. Quando ampliado, gera padrões motores mais complexos como a deambulação, conseguida adiantando o centro de gravidade, o que desloca o corpo para a frente, e prossegue em passadas contínuas. Essa atividade rítmica é modulada por estruturas superiores como o córtex, mesencéfalo e cerebelo (não mostradas), e o ciclo de disparo continua até cessar o estímulo e o indivíduo pára. (Modificado de Castro AJ, Merchut MP, Neafsey EJ, Wurster RD. *Neuroscience: an outline approach*. St. Louis: Mosby, 2002, p. 121, fig. 11.7.)

LEITURA ADICIONAL

1. Allum J, Honegger F, Pfaltz C. The role of stretch and vestibulospinal reflexes in the generation of human equilibrating reactions. *Progress in Brain Research* 1989; 80:399-409.
2. Brooke JD. Somatosensory paths proceeding to spinal cord and brain-centripetal and centrifugal control for human movement. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 2004; 82(8-9):723-31.
3. Buschges A. Sensory control and organization of neural networks mediating coordination of multisegmental organs for locomotion. *Journal of Neurophysiology* 2005; 93(3):1127-35.
4. Kuo A, Zajac F. Human standing posture: multijoint movement strategies based on biomechanical constraints. *Progress in Brain Research* 1993; 97:349-58.
5. Nielsen JB. How we walk: central control of muscle activity during human walking. *Neuroscientist* 2003; 9(3):195-204.

INTEGRAÇÃO NEURAL DO MOVIMENTO VOLUNTÁRIO

*Jofre Jacob da Silva Freitas
Kátia Simone Kietzer*

Visão geral do movimento voluntário

Integração cortical do movimento voluntário

- córtex motor e sua somatotopia
- A decisão de realizar o movimento
- planejamento do movimento
- A execução do ato motor
- Núcleos da base e o controle dos movimentos voluntários

Cerebelo e o controle dos movimentos voluntários

VISÃO GERAL DO MOVIMENTO VOLUNTÁRIO

O controle do movimento se dá em vários níveis hierárquicos, dos quais os mais simples são os reflexos medulares, seguidos em complexidade pelas reações posturais e de equilíbrio, controlados principalmente por áreas do tronco encefálico e passando do automatismo para o movimento voluntário. Os atos reflexos (posturais, de equilíbrio e medulares) não são ações motoras isoladas, mas, pelo contrário, são constantemente modulados por centros superiores localizados principalmente no telencéfalo e cerebelo. A vontade de realizar um movimento representa o maior e mais complexo nível hierárquico de controle, sendo resultado da integração de várias áreas corticais, tanto motoras como sensoriais, com órgãos subcorticais como os núcleos da base e cerebelo, utilizando para isto também informações advindas dos proprioceptores.

O alvo final dessa integração são as **unidades motoras**, formadas pelo conjunto de cada neurônio motor com as fibras musculares estriadas esqueléticas por ele inervadas. Essas unidades originam-se tanto no tronco encefálico como nos vários segmentos da medula espinal, sendo comandadas pelas vias neurais descendentes. Estas vias são basicamente de dois tipos: as mediais, que controlam as unidades motoras ligadas aos músculos do tronco e **músculos proximais** dos membros, e que, portanto, controlam

principalmente a postura e o equilíbrio; e as laterais, que comandam as unidades motoras relacionadas aos músculos distais e, portanto, de maior liberdade de movimentos. Essas duas vias trabalham também de forma integrada, pois para que se realize qualquer movimento voluntário é necessário antes que o tônus muscular, a postura e o equilíbrio sejam adequadamente ajustados para este fim.

Antes da realização final do movimento voluntário existem etapas preparatórias fundamentais como a decisão de realizar o movimento, o planejamento desta ação, a comparação do que é planejado com programas motores preexistentes e, finalmente, a ordenação do movimento desejado. Cada etapa envolve preferencialmente regiões distintas do sistema nervoso. A decisão e o planejamento do movimento envolvem múltiplas áreas do córtex, incluindo as áreas corticais de associação, a área motora suplementar e a área pré-motora, contando também com o auxílio do cerebelo. Os núcleos da base, juntamente com o cerebelo, controlam o movimento. A ordenação do movimento se dá principalmente a partir da área 4 de Broadmann (córtex motor primário), que envia os comandos relacionados ao movimento programado para as unidades motoras através das vias descendentes. Durante a realização do movimento uma série de informações proprioceptivas é levada ao cerebelo e ao córtex motor para comparar o movimento que está sendo realizado com o ato motor que foi planejado e realizar, assim, os ajustes que se fizerem necessários.

INTEGRAÇÃO CORTICAL DO MOVIMENTO VOLUNTÁRIO

O córtex motor e sua somatotopia

Os controles mais elaborados do movimento voluntário são comandados por regiões específicas do córtex cerebral e, durante a execução de um movimento complexo, diferentes áreas corticais estão envolvidas de modo sequencial, participando seletivamente das diferentes etapas de um movimento. Embora o córtex motor esteja mais diretamente envolvido no ato motor, praticamente todo o neocórtex par-

ticipa do planejamento do movimento voluntário. Algumas dessas áreas estão relacionadas diretamente com a iniciação do movimento, enquanto outras participam mais da decisão de realizar o movimento e do planejamento do mesmo. Desta forma, podemos considerar basicamente a existência de quatro áreas principais no córtex relacionadas diretamente ao ato motor e que constituem, no seu conjunto, o córtex motor, localizado numa região circunscrita do lobo frontal (ver Figura 18.1): o **córtex motor primário (M1)**, localizado na área 4 de Broadmann, ou seja, no giro pré-central, que é o centro ordenador do movimento; o **córtex pré-motor** (área pré-motora – APM), que ocupa a área 6, relacionada com o planejamento do ato motor, ambos localizados imediatamente anteriores à área M1; a AMS (área motora suplementar) tem localização súpero-medial. Temos

ainda o córtex motor cingulado (MC), localizado na face medial do hemisfério cerebral, que participa dos movimentos associados a comportamentos emocionais.

A **área M1** é a grande ordenadora do movimento e na sua citoarquitetura tem a representação de todas as regiões corporais em uma organização topográfica denominada **somatotopia** (ver Figura 18.4). Na verdade, ainda não é bem conhecido o que realmente está representado no córtex motor primário, se músculos, movimentos ou regiões corporais. As regiões da cabeça possuem correlação com as porções mais laterais de M1, enquanto mão, braço e tronco são representados súpero-medialmente; os membros inferiores ficam mais na face medial de M1. A caricatura do homúnculo motor também indica a proporção que existe nesta representação, pois língua, mãos e regiões em

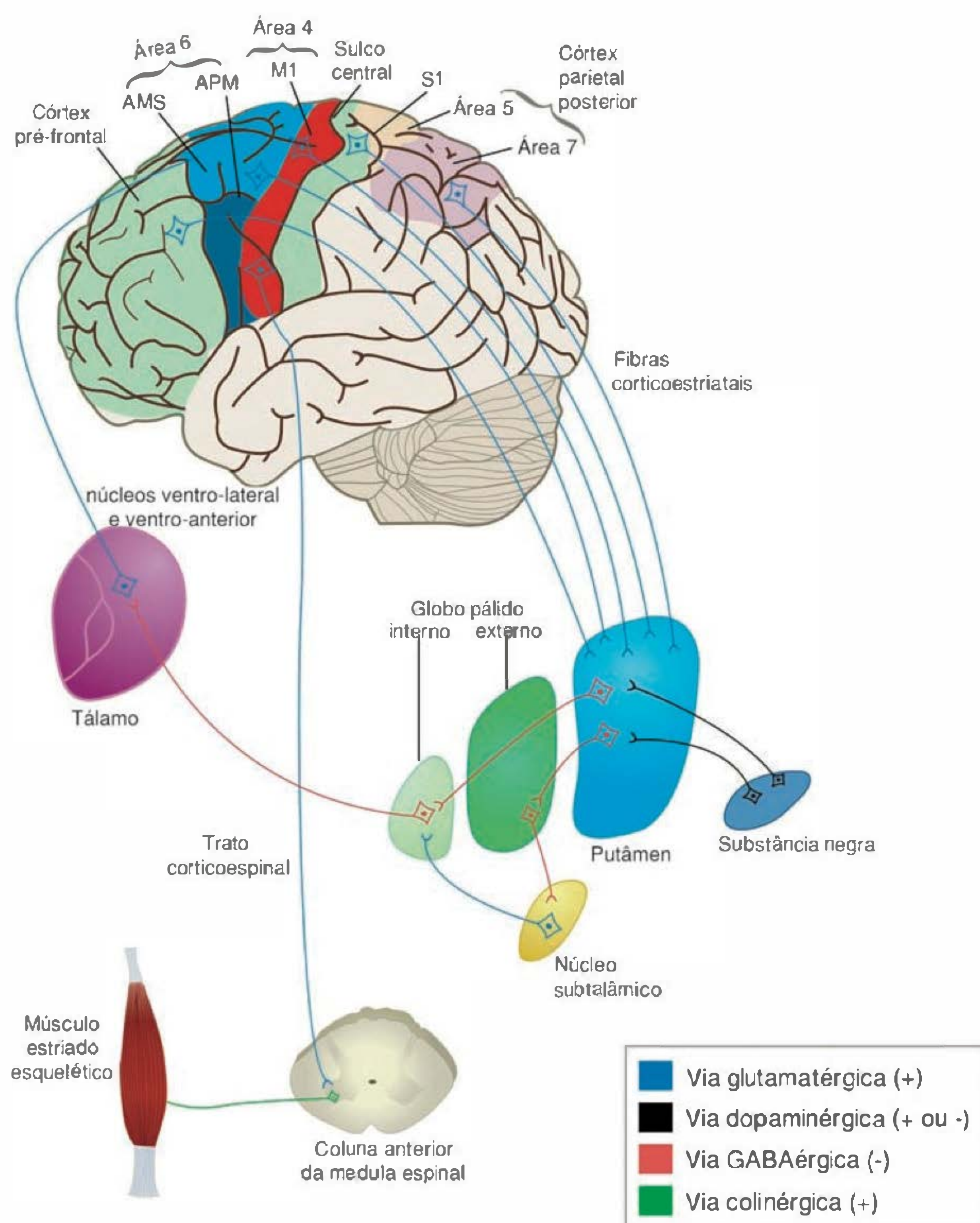


Fig. 18.1 Na porção superior da figura estão representadas as áreas corticais relacionadas ao controle motor. A área M1 (em vermelho), a APM (em azul-escuro) e a AMS (em azul-claro) fazem parte do chamado córtex motor, diretamente relacionado ao ato motor. Na porção inferior estão representados os núcleos da base e a sua relação com o córtex, através de um circuito que vem de várias regiões do córtex, passa pelos núcleos da base e retorna principalmente para o córtex motor. Estas vias controlam a iniciação e o término do movimento por meio de uma série de sinapses excitatórias (principalmente glutamatérgicas) e inibitórias (principalmente GABAérgicas). Observar que os núcleos da base não mantêm contato direto com os motoneurônios da medula.

volta da boca são as que apresentam a maior representação, indicando justamente a maior versatilidade de movimentos que podem ser realizados por essas regiões.

Este mapa, porém, não representa exatamente as regiões corporais, pois quando se estimula uma região específica de M1, vários músculos podem ser ativados. Isto ocorre devido a um princípio conhecido como **divergência**, em que um único axônio que sai de M1 pode se ramificar e fazer sinapse com várias unidades motoras. O contrário, a **convergência**, também acontece, ou seja, vários neurônios de M1 podem convergir sobre um único motoneurônio da medula (ver Figura 18.2). Isto provoca grande sobreposição na representação territorial dos músculos no córtex. Portanto, os neurônios em M1 não podem ser vistos como representantes exclusivos de um determinado músculo, mas sim participando do controle de grupos musculares. Outro aspecto relevante é a plasticidade desse mapa cortical, pois indivíduos que praticam determinadas atividades motoras utilizando uma determinada região do corpo, como, por exemplo, dedilhar as cordas de um violão com uma das mãos, possuem maior representação desta mão na região cortical contralateral. Por sua vez, nos indivíduos

que tiveram membros amputados como, por exemplo, as mãos, a região antes ocupada por este membro não fica “silenciosa”, mas sim é ocupada por neurônios das proximidades que podem aumentar a representação dessas áreas, ou mesmo “aprender” o comando perdido.

Contudo, a função da área M1 não é limitada a enviar comandos, pois aí é controlada uma série de parâmetros cinemáticos e dinâmicos do movimento voluntário como força, direção, posição e velocidade dos movimentos.

A decisão de realizar o movimento

Antes da execução propriamente dita do movimento voluntário que, como vimos, é ordenada pelo córtex motor primário, precisamos decidir quais movimentos queremos realizar e os planos que iremos utilizar para a realização dos mesmos. Para elaboração deste plano é necessário uma série de informações que envolvem praticamente todo o neocórtex. O movimento voluntário só pode ser realizado se antes obtivermos informações sensoriais que localizem o nosso corpo no espaço. Estas incluem informações visuais, auditivas, somáticas e proprioceptivas, que chegam a diferentes áreas do córtex cerebral. Os sistemas de controle motor são tão dependentes das informações sensoriais que muitos autores consideram a existência de um sistema sensoriomotor. No córtex parietal posterior existem áreas de associação que integram as informações sensoriais, como a área 5 e a área 7 (envolvidas na orientação visuo-espacial dos movimentos), e que podem repassá-las para o córtex pré-frontal, com o qual possuem amplas conexões. O córtex pré-frontal é considerado uma região importante para a tomada de decisão e antecipação das consequências advindas destas ações (ver Figuras 18.1 e 18.3). Portanto, a decisão de realizar um movimento e o tipo de movimento que queremos realizar estão diretamente relacionados ao córtex parietal posterior e às áreas pré-frontais. Resta-nos agora elaborar um planejamento motor através do qual são selecionados os neurônios motores mais apropriados para comandar os movimentos desejados.

O planejamento do movimento

Enquanto o córtex motor primário está envolvido no controle da cinética e da dinâmica dos movimentos voluntários, outras áreas corticais preparam o movimento voluntário em resposta a uma variedade de sinais externos e internos. O planejamento motor é realizado principalmente nas outras áreas motoras localizadas na frente de M1, que são as **áreas motora suplementar** e **pré-motora**, que, juntas, representam a área 6 (ver Figuras 18.1 e 18.3). Esta área, portanto, está em um ponto de transição que converte a intenção das ações motoras em estratégias concretas para realizá-las. A área MS parece representar o ponto onde está contido o plano ou programa motor, pois quando se pede a um indivíduo que apenas pense sobre um ato motor sem realmente realizá-lo é esta área que é preferencialmente ativada. Lesões que atingem tanto esta área como a área PM, mas com a área M1 intacta, desenvolvem distúrbios motores conhecidos como **apraxias**, em que o indivíduo não consegue realizar movimentos complexos que necessitam de ações sequenciais, as quais exigem a preexistência do plano motor, como amarrar o cadarço do sapato. Contudo, os movimentos podem ser

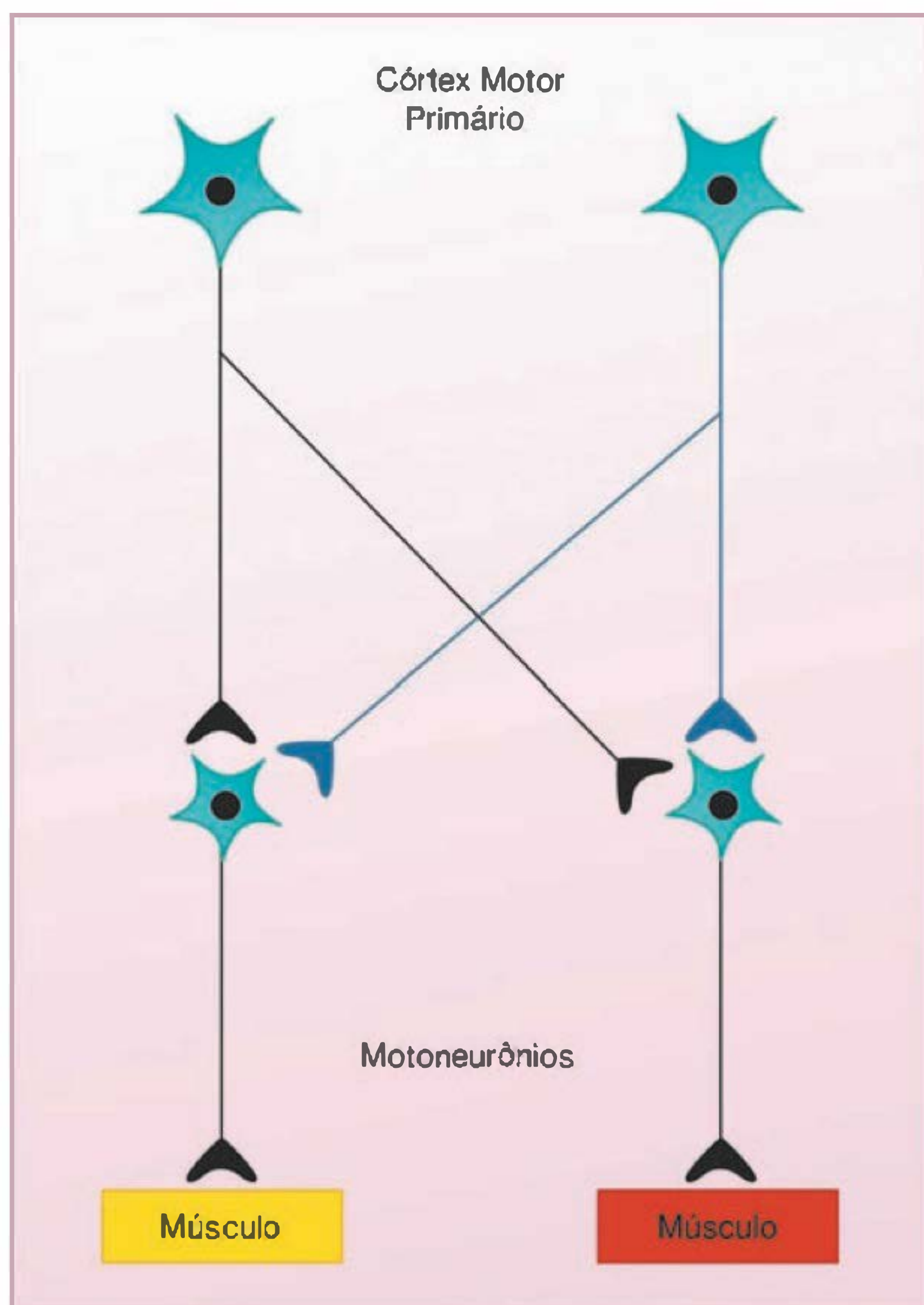


Fig. 18.2 Convergência e divergência dos neurônios do córtex motor primário com os motoneurônios medulares. Dois músculos (em amarelo e vermelho) podem ser controlados por um *pool* de diferentes neurônios do córtex motor primário (em preto e azul) no fenômeno denominado convergência. Outros neurônios emitem colaterais que divergem para inervar *pools* de motoneurônios que controlam vários músculos (divergência).

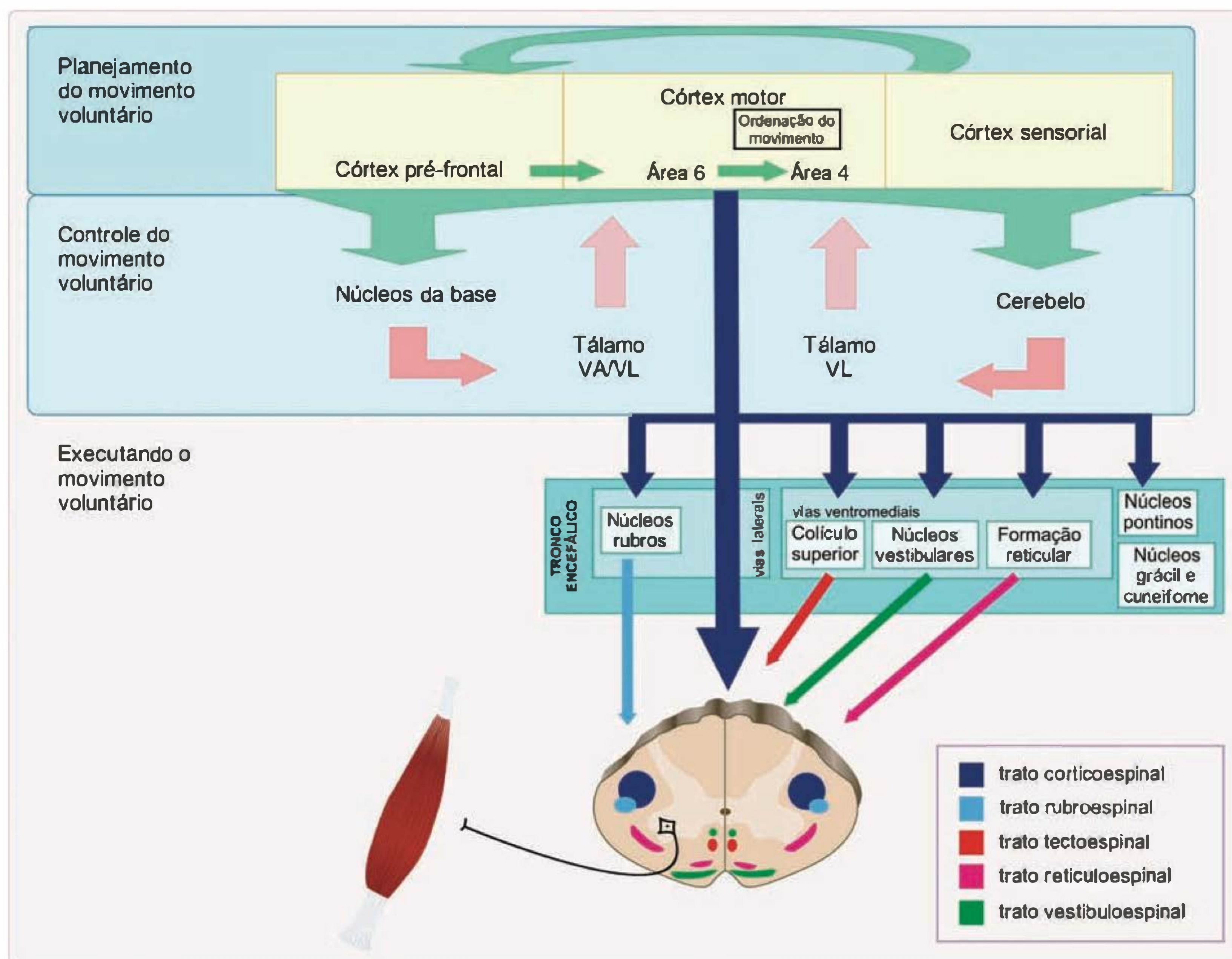


Fig. 18.3 O controle dos movimentos voluntários se dá em várias etapas, principalmente envolvendo a decisão, planejamento, início, execução e controle do movimento. A decisão de realizar o movimento envolve regiões do córtex que não estão diretamente relacionadas ao ato motor como córtex pré-frontal e córtex sensorial. O planejamento do movimento voluntário envolve a AMS e a APM (área 6), que contam também com a ajuda do cerebelo e núcleos da base. Em seguida são selecionados os neurônios em M1 (área 4) que irão comandar o movimento para ocorrer a iniciação do mesmo, cuja execução se dará através das vias descendentes do trato corticoespinal lateral e rubroespinal (em azul). Finalmente o controle do movimento voluntário se dá através das conexões dos núcleos da base (principalmente com a área 6) e do cerebelo (principalmente com a área 4), com o córtex motor. Notar que as vias ventromediais (em preto) também são importantes para o movimento voluntário, pois ajustam o tônus, a postura e o equilíbrio que servem como base para a liberdade dos movimentos.

realizados se forem demonstrados em etapas por outra pessoa, em virtude da preservação de M1.

A **área PM**, por sua vez, parece estar relacionada com a **aquisição de informações novas** para a realização do plano motor. Esta área, portanto, possui **conexões extensas** com outras áreas corticais relacionadas à integração de informações sensoriais, como o córtex parietal e o córtex pré-frontal. À medida que se aprende o movimento, as áreas mais ativadas passam a ser a MS e regiões relacionadas com a memória como o hipocampo, assim como os córtices occipital e temporal. Pode-se concluir então que o planejamento motor envolve duas grandes etapas, uma relacionada com informações geradas naquele momento, principalmente pelos sistemas sensoriais, que envolve preferencialmente a área PM, juntamente com a ativação do cerebelo e córtex parietal; e outra que utiliza basicamente informações já contidas na memória, que ativam preferencialmente a área MS, juntamente com as áreas occipitais, temporais e hipocampo. Outra diferença importante

entre as áreas PM e MS é que somente esta última tem conexão direta com o córtex motor primário. Existe uma hierarquia e uma sequência de ativação ântero-posterior nas áreas corticais do lobo frontal em relação à elaboração do movimento voluntário. Os achados atuais demonstram que movimentos mais simples que já foram aprendidos ativam as áreas corticais mais próximas da margem do córtex motor primário, enquanto aqueles movimentos mais complexos e não rotineiros que requerem maior atenção e memória recente ativam primeiramente regiões mais anteriores do córtex motor e depois as regiões mais posteriores.

A execução do ato motor

Após a tomada de decisão e a elaboração do plano motor realizadas, como vimos, principalmente pelo córtex parietal posterior, córtex pré-frontal e área 6, são selecionados os grupos de neurônios do córtex motor primário que

estão relacionados aos grupos de músculos necessários à realização do ato motor planejado. Este comando é enviado às unidades motoras que são as executoras do movimento, através de tratos descendentes, classificados em vias laterais e ventromediais (ver Figura 18.4). As **vias ventromediais** são formadas pelo **trato corticoespinal medial**, **trato tectoespinal**, **trato reticuloespinal** e **trato vestibuloespinal**, que descem pelo funículo ventral, fazem sinapse com os motoneurônios mediais do corno ventral, innervando basicamente as musculaturas axial do tronco e proximal dos membros, relacionadas aos ajustes da postura e equilíbrio. As **vias laterais** são formadas pelo **trato corticoespinal lateral** e **trato rubroespinal**, que descem pelo funículo lateral da medula e fazem sinapse com os motoneurônios laterais do corno ventral, que, por sua vez,

estão relacionados com a inervação da musculatura distal dos membros responsável pelos movimentos finos.

No que diz respeito ao controle voluntário do movimento, a via mais importante é a corticoespinal, pois é ela que ordena o movimento programado no córtex motor aos motoneurônios da medula espinal. É importante salientar que os neurônios que farão parte do trato corticoespinal não se originam apenas do córtex motor, mas também de várias outras áreas corticais como, por exemplo, a área sensitiva primária (neste caso relacionada principalmente ao controle da entrada de informações somatossensoriais ao encéfalo), as áreas associativas dos lobos parietal e frontal e a área 6, sendo que esta última já faz parte do chamado córtex motor. Contudo, é indiscutível que a grande maioria dos axônios deste trato surge de neurônios localizados na área M1.

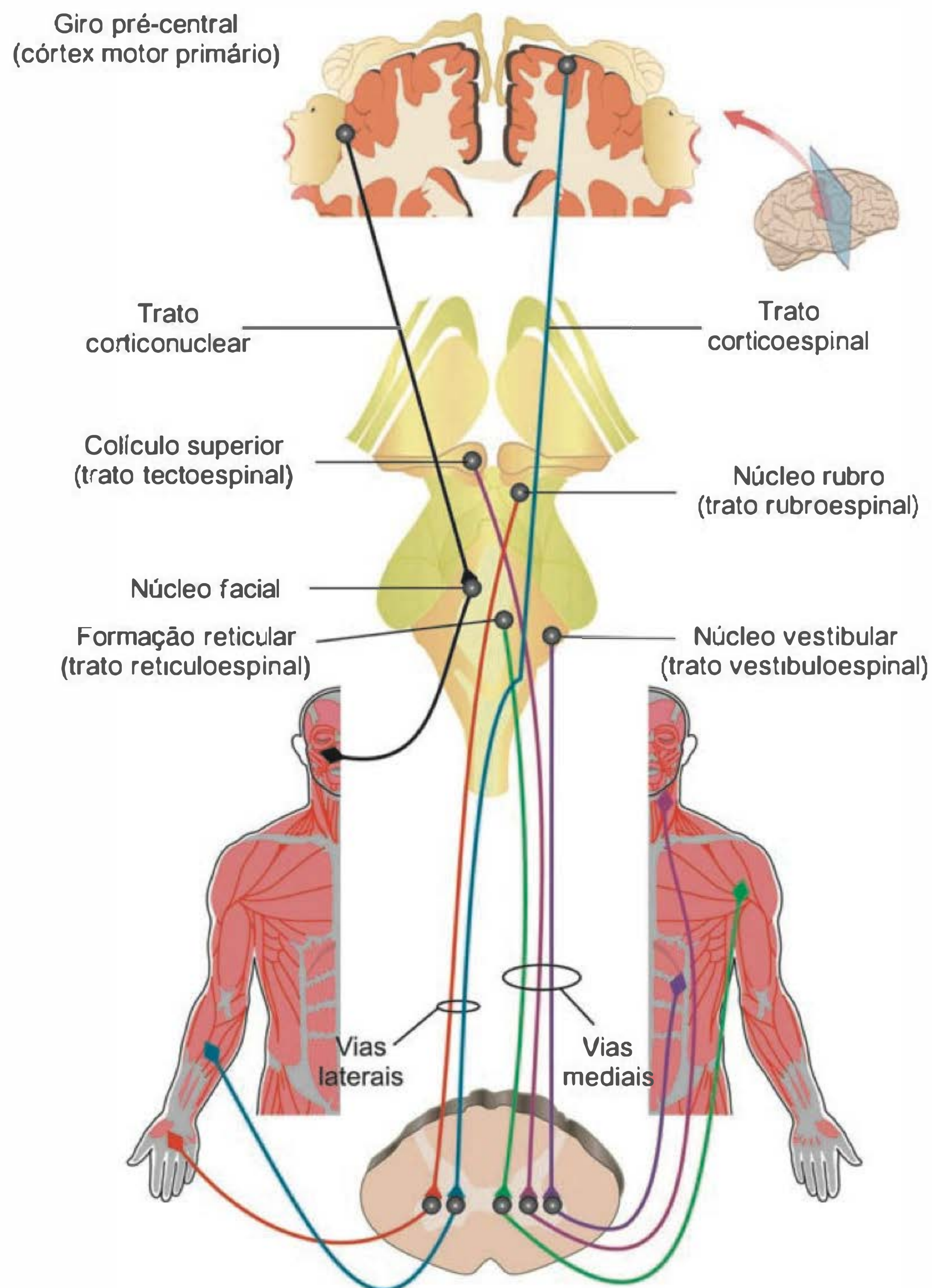


Fig. 18.4 O córtex motor apresenta uma somatotopia que está relacionada com a representação dos diferentes grupos musculares (homúnculo motor). Podemos notar que algumas partes do corpo possuem uma representação maior que outras, como, por exemplo, a mão. Isto se deve à quantidade maior de unidades motoras representadas no córtex, que dão a essas partes do corpo maior habilidade e destreza.

Os neurônios motores do trato corticoespinal possuem axônios longos que atravessam a cápsula interna, passam pela base do pedúnculo cerebral e formam um trato na base do bulbo em uma região denominada **pirâmide bulbar**. Na junção do bulbo com a medula, o trato corticoespinal cruza para o lado oposto e, desta forma, o córtex motor de um dos lados do hemisfério cerebral controla os movimentos do lado oposto do corpo. Contudo, cerca de 15% dos axônios desse trato não decussam nas pirâmides, e sim no segmento medular onde farão sinapse com os motoneurônios. Estes últimos constituem o chamado **trato corticoespinal medial**. Um aspecto importante é que muitos neurônios do **trato corticoespinal** não chegam até a medula e fazem sinapse em núcleos motores subcorticais do tronco encefálico, controlando as atividades destes, constituindo o chamado **trato corticonuclear** (ver Figura 18.4).

NÚCLEOS DA BASE E O CONTROLE DOS MOVIMENTOS VOLUNTÁRIOS

Os **núcleos da base**, juntamente com o cerebelo, auxiliam o córtex motor na avaliação dos comandos enviados às unidades motoras, assim como na avaliação do movimento que está sendo executado. Como os núcleos da base não possuem contato direto com os motoneurônios da medula espinal, eles não são considerados ordenadores do movimento, mas sim controladores através de suas conexões principalmente com o córtex motor.

A localização dos núcleos da base abrange várias áreas do encéfalo como o telencéfalo, o diencefalo e o mesen-

céfalo. No telencéfalo estão os maiores núcleos que são o **corpo estriado**, formado pelo **núcleo caudado** e **putâmen**, e o **globo pálido**, dividido em interno e externo. No diencefalo está localizado o **núcleo subtalâmico** e no mesencéfalo, a **substância negra** (ver Figura 18.5).

O núcleo caudado, o putâmen e o globo pálido participam de um circuito denominado “básico”, enquanto o núcleo subtalâmico e a substância negra participam do circuito denominado “subsidiário”. Os núcleos da base estão envolvidos na iniciação e no término dos movimentos. Dois desses núcleos são fundamentais neste processo: o **corpo estriado** e o **globo pálido interno (GPi)**. O primeiro é o ponto de entrada dos **núcleos da base** e o segundo, o de saída. O corpo estriado representa a região onde chegam a maior parte das informações provenientes de diferentes regiões do córtex cerebral. Aquelas relacionadas aos aspectos mais cognitivos provenientes do córtex associativo chegam no núcleo caudado, enquanto aquelas que vêm dos córtices sensoriais e motores chegam no putâmen. O principal tipo celular do corpo estriado é a **célula espinhosa média**, e sobre este neurônio chegam principalmente as fibras corticais glutamatérgicas corticais e, portanto, excitatórias, trazendo a intenção de realizar o movimento voluntário. Esses neurônios também recebem sinapses de neurônios de outras regiões como da substância negra. As células espinhosas médias são neurônios GABAérgicos que inibem os neurônios eferentes dos núcleos da base localizados no GPi, através de conexões diretas com estes ou via globo pálido externo (GPe). Os neurônios do GPi, por sua vez, também são inibitórios e, no momento em que o indivíduo

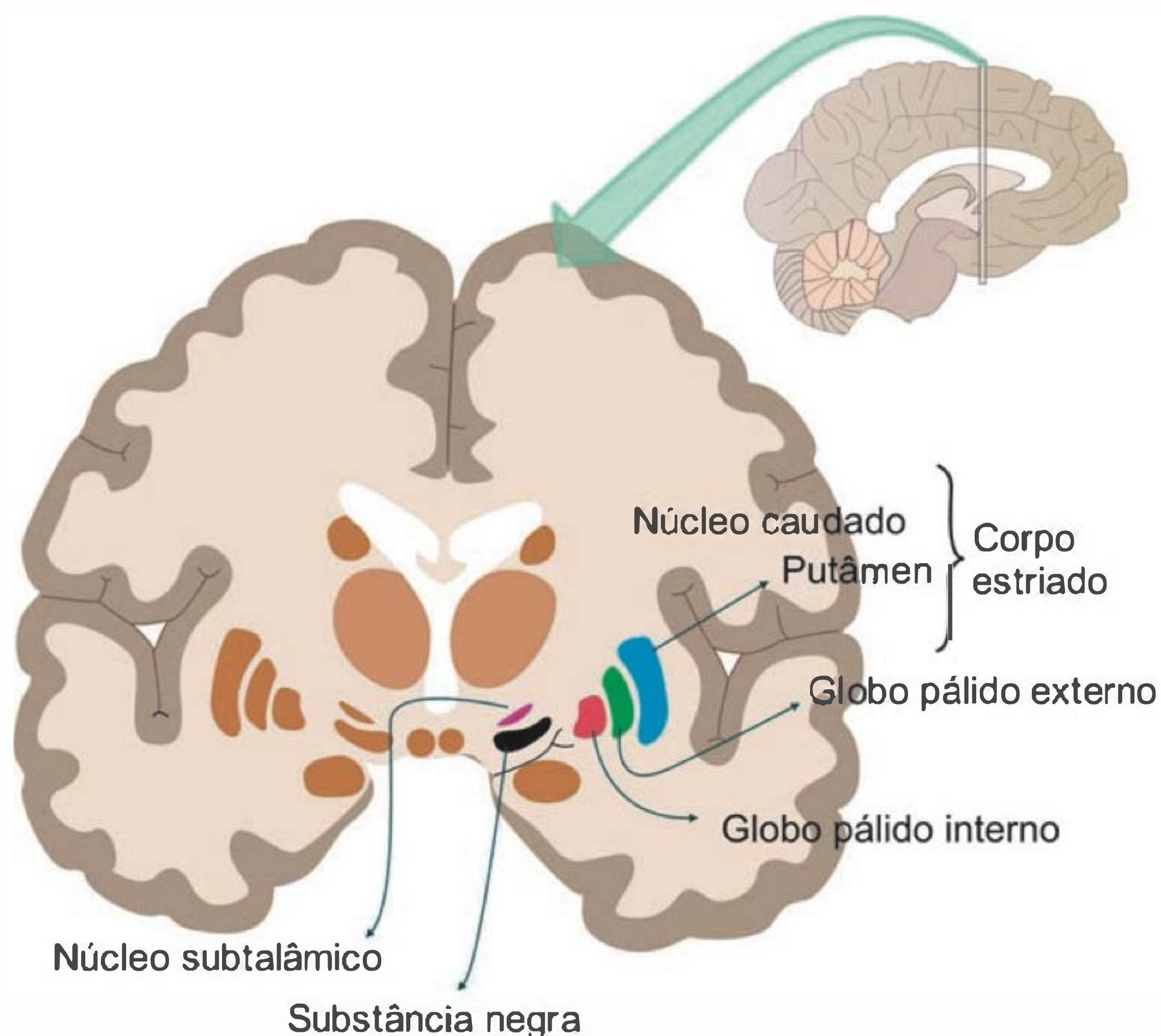


Fig. 18.5 Os núcleos da base envolvidos no controle motor estão localizados tanto no telencéfalo como no diencefalo e no mesencéfalo. No telencéfalo estão localizados o putâmen e o núcleo caudado (juntos formam o corpo estriado), além do globo pálido externo e interno. No diencefalo está localizado o núcleo subtalâmico e no mesencéfalo, a substância negra.

está parado, desempenham a importante função de “frear” os disparos de neurônios talâmicos tônicos (auto-excitáveis) que vão em direção ao córtex motor, impedindo, assim, movimentos indesejados (ver Figura 18.1).

Os núcleos subtalâmicos participam do circuito dos núcleos da base principalmente através de suas conexões com o GPi. Essas sinapses excitatórias agem como facilitadoras da ação inibitória dos neurônios do GPi sobre o tálamo, normalmente participando do término do movimento (ver Figura 18.1).

No momento em que vai se iniciar um movimento o seguinte circuito é ativado: **córtex (principalmente córtex frontal, pré-frontal e parietal) → corpo estriado → GPi → tálamo (núcleo ventro-lateral e núcleo ventro-anterior) → córtex motor (principalmente AMS)**. Esta via é denominada **via direta** (ver Figura 18.6A) e a ativação deste circuito inibe a saída inibitória tônica dos neurônios do GPi sobre o tálamo, liberando, assim, a saída excitatória tônica de neurônios do tálamo ao córtex motor e, conseqüentemente, a iniciação do programa e comando motor do córtex para os motoneurônios da medula espinal. Neste sentido, esse circuito conecta várias regiões corticais com o córtex motor em uma via de controle por *feedback* positivo que também filtra e elimina movimentos indesejados. Ao mesmo tempo pode ser ativada também a **via indireta** (ver Figura 18.6B) através do seguinte circuito: **córtex → corpo estriado → GPe → núcleo subtalâmico → GPi → tálamo → córtex motor**. Esta via, ao contrário da anterior, aumenta a inibição do tálamo

pelos núcleos da base e, conseqüentemente, causa redução dos comandos do córtex motor para os motoneurônios espinais. Portanto, a via indireta constitui-se num controle por *feedback* negativo. Acredita-se que a via direta estimule a iniciação dos movimentos desejados, enquanto, ao mesmo tempo, a via indireta inibe os movimentos indesejados.

A substância negra também é fundamental nas funções desempenhadas pelos núcleos da base. Essa região é dividida em região compacta e reticulada. A parte reticulada comunica-se com o colículo superior e, portanto, participa do controle dos movimentos oculares. A **parte compacta da substância negra** envia neurônios dopaminérgicos que fazem sinapse com as células espinhosas médias do putâmen, facilitando as sinapses provenientes de neurônios corticais e regulando, assim, os potenciais elétricos dos neurônios eferentes do corpo estriado. As vias dopaminérgicas nigro-estriatais participam da regulação tanto da via direta como da indireta por diferentes mecanismos, agindo em diferentes neurônios do corpo estriado. Na via direta a modulação dos neurônios nigrais sobre os neurônios estriatais é excitatória e via receptores tipo D1 localizados nos neurônios GABAérgicos do putâmen que vão diretamente para os neurônios do GPi. Na via indireta a dopamina exerce efeito inibitório ao se ligar a receptores tipo D2 localizados em outros neurônios GABAérgicos que vão do putâmen ao GPe, inibindo esses neurônios. Portanto, a dopamina proveniente da porção compacta da substância negra, ao mesmo tempo que estimula a via

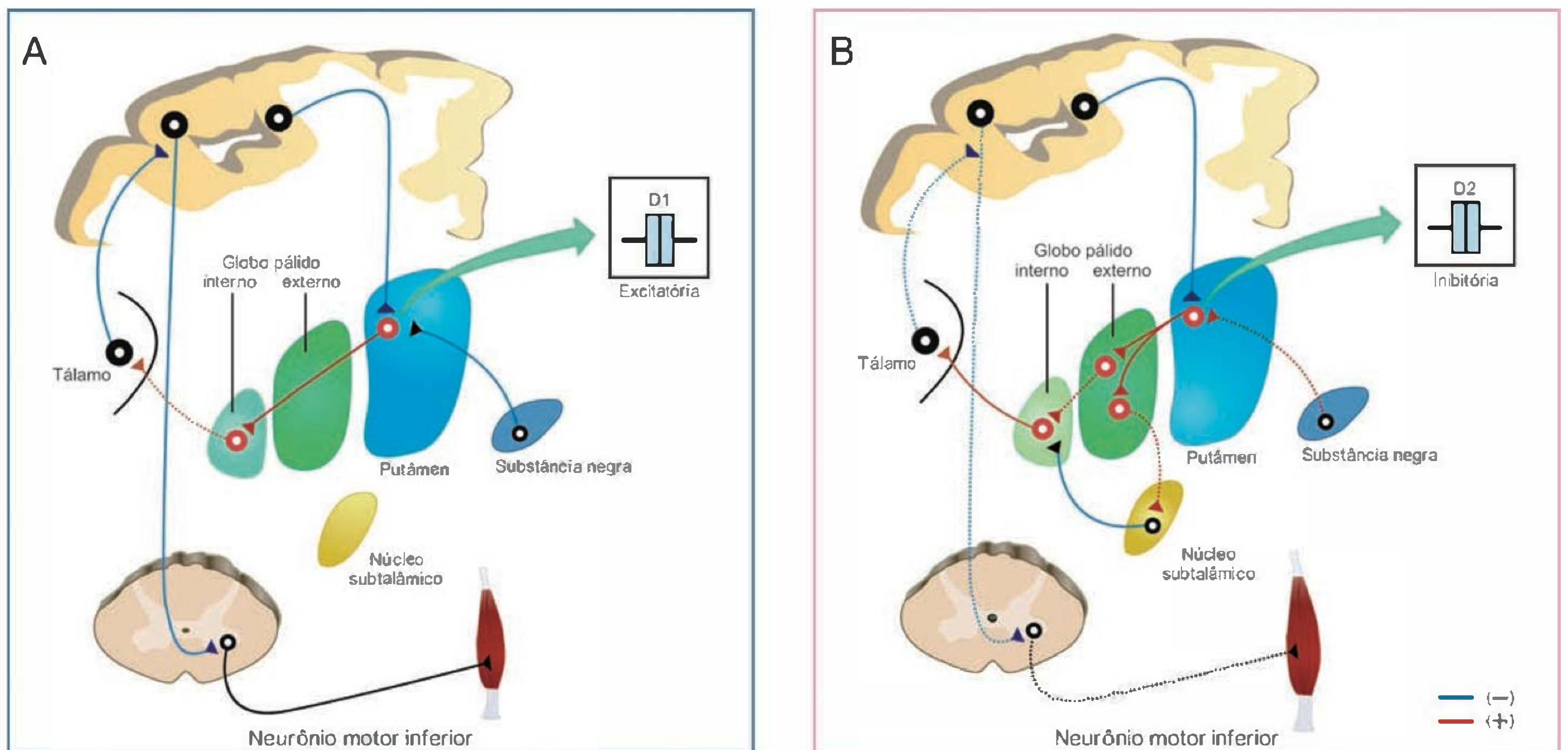
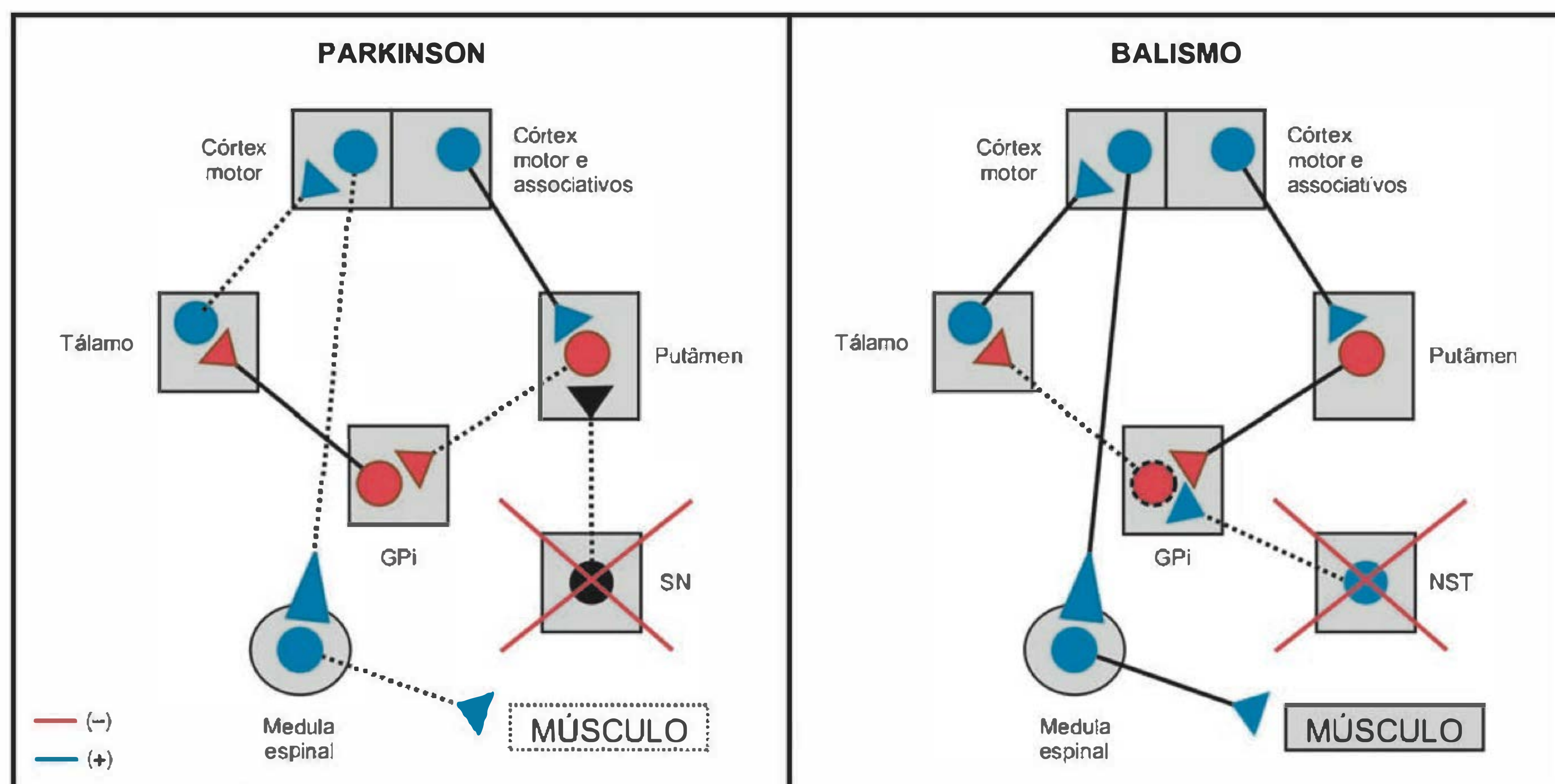


Fig. 18.6 Os circuitos dos núcleos da base têm como objetivo principal estimular ou inibir a saída inibitória dos núcleos da base sobre as fibras do tálamo que estimulam o córtex motor a iniciar o movimento. **(A)** Na via direta ocorre inibição da saída inibitória do globo pálido interno (GPi) (em vermelho tracejado) sobre as fibras do tálamo (em azul contínuo), liberando as mesmas para estimular o córtex motor a iniciar o movimento programado. **(B)** Na via indireta ocorre liberação da saída inibitória do GPi (em vermelho contínuo) com conseqüente inibição das fibras talâmicas (em azul tracejado) relacionadas a movimentos indesejados ou ao término do movimento. Notar que os neurônios dopaminérgicos da substância negra estimulam a via direta através de receptores D1 e inibem os neurônios da via indireta em seus receptores D2. As linhas tracejadas indicam neurônios cujos potenciais elétricos estão sendo inibidos, enquanto os de linhas contínuas são aqueles que estão disparando potenciais elétricos.

Quadro 18.1 Neurodegeneração nos núcleos da base

As funções da parte compacta da substância negra foram descobertas a partir dos estudos dos mecanismos envolvidos na **doença de Parkinson**. Nesta doença, os neurônios dessa região sofrem degeneração e deixam, assim, de facilitar a chegada excitatória glutamatérgica sobre os neurônios do putâmen. Na ausência dessa facilitação os neurônios GABAérgicos do putâmen não conseguem inibir o neurônio que inibe o tálamo e, desta forma, fica exacerbada esta última inibição sobre o tálamo e, conseqüentemente, impedido o fluxo de informação do córtex motor para os motoneurônios da medula espinal. Devido a isto, na doença de Parkinson o indivíduo apresenta dificuldades em realizar os movimentos voluntários (hipocinesia), além de rigidez nos músculos.

Em uma outra doença denominada **balismo** os neurônios dos núcleos subtalâmicos sofrem degeneração e, na ausência desta facilitação, os neurônios GABAérgicos de saída do GPi não conseguem inibir os neurônios talâmicos, que, conseqüentemente, ficam com seus disparos exacerbados, estimulando o córtex motor mais do que deviam e originando movimentos involuntários e anormais dos membros (hipercinesia).



As linhas tracejadas indicam neurônios que estão tendo suas atividades inibidas, enquanto as linhas contínuas indicam aqueles neurônios que estão sendo ativados. SN = substância negra; GPi = globo pálido interno; NST = núcleo subtalâmico.

direta através de receptores D1, inibe a via indireta através de receptores D2, gerando, como resultado final, o estímulo dos movimentos voluntários (ver Figura 18.6).

Alguns autores sugerem a existência de uma terceira via no circuito dos núcleos da base denominada "hiperdireta" que envolve amplas conexões do córtex motor com o núcleo subtalâmico. No momento em que se vai iniciar um movimento voluntário o córtex motor envia sinais excitatórios pela via hiperdireta para o núcleo subtalâmico, o que resulta em estimulação das eferências dos núcleos da base. Isto provoca inibição de grandes áreas do tálamo e do córtex que estão relacionadas tanto com o programa motor selecionado como aos programas que competem com o mesmo. Em um segundo momento, seria ativada a via direta que provocaria a inibição de populações específicas de neurônios do GPi, desinibindo, assim, seus alvos

no tálamo e córtex relacionados especificamente ao programa motor selecionado. Finalmente, seria ativada a via indireta que levaria a uma estimulação do GPi e extensa inibição dos seus alvos, com o conseqüente término do movimento.

CEREBELO E O CONTROLE DOS MOVIMENTOS VOLUNTÁRIOS

O cerebelo também é um órgão basicamente controlador do movimento e não ordenador do mesmo, pois não mantém conexões diretas com os neurônios motores medulares. Porém, diferentemente dos núcleos da base, que recebem apenas aferência do córtex, o cerebelo recebe, além de projeções corticais (indiretas), aferências de regiões subcorticais (principalmente do tronco encefálico) e aferên-

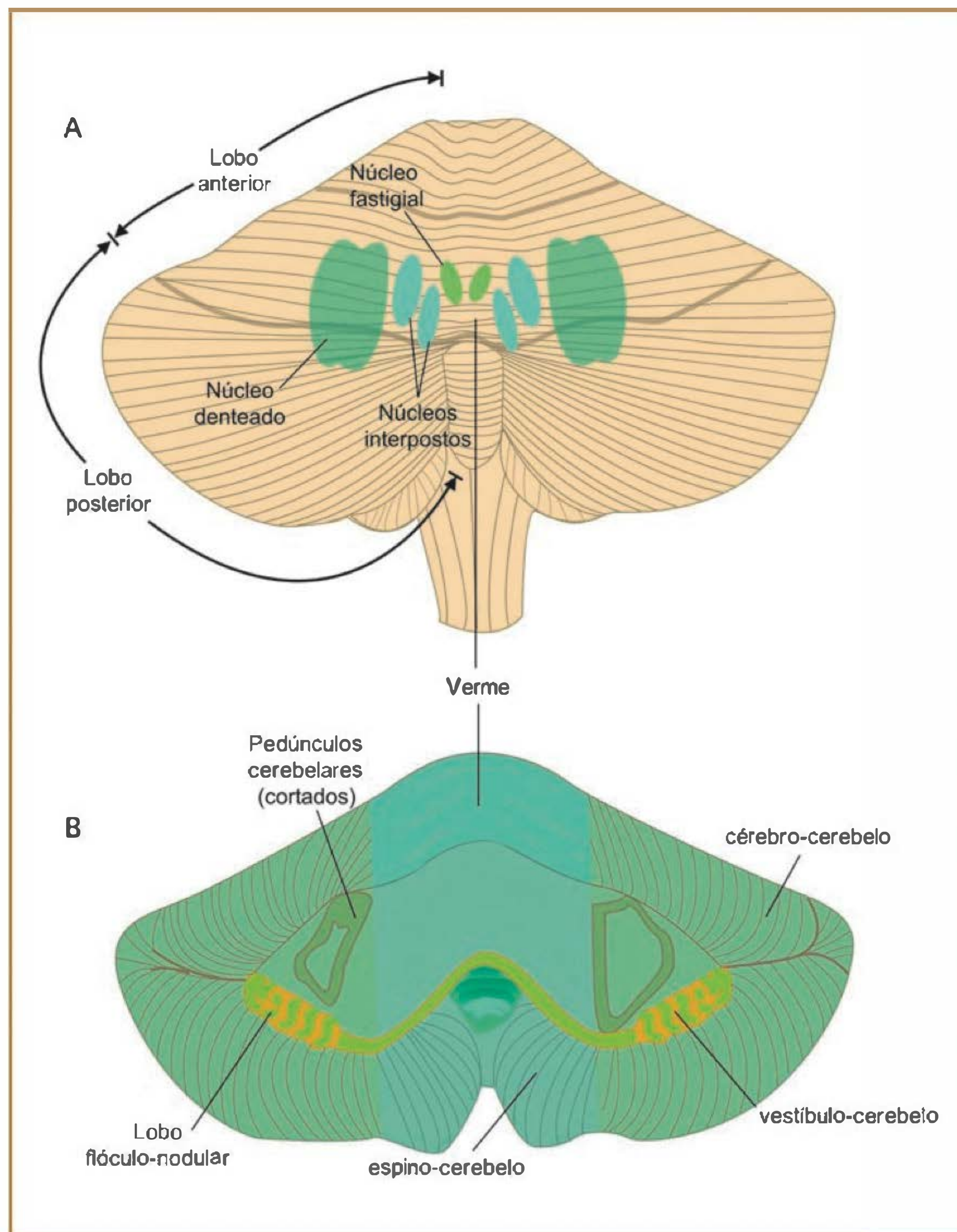


Fig. 18.7 (A) Vista posterior do cerebelo com os núcleos profundos em destaque por transparência. (B) Divisão funcional do cerebelo em vestibulo-cerebelo (verde-limão), espino-cerebelo (verde-água) e cérebro-cerebelo (verde-musgo). Observar que os núcleos mostrados em A estão funcionalmente relacionados com as áreas mostradas em B, como destacado pela semelhança na coloração. (Modificado de Lent R. *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência*. 1.^a ed. Editora Atheneu, 2001, p. 371, fig. 14.11.)

cias sensoriais medulares de proprioceptores. Além disso, diferentemente dos núcleos da base, que emitem projeções essencialmente para neurônios talâmicos, o cerebelo projeta-se não só para o tálamo, mas também para várias áreas do tronco encefálico. Através dessas aferências e eferências o cerebelo participa do **controle do equilíbrio e da postura, controle do tônus muscular e controle da coordenação dos movimentos voluntários**. É importante salientar que, diferentemente do córtex motor primário, o controle exercido pelo cerebelo sobre os movimentos é ipsilateral, ou seja, cada hemisfério cerebelar controla os movimentos do mesmo lado do corpo onde ele se encontra. As funções principais do cerebelo durante o movimento voluntário são comparar o movimento que está sendo realizado com o que foi planejado e corrigir o movimento à medida que ele é realizado; coordenar os movimentos multiarticulares; e participar da aquisição de habilidades motoras, da orien-

tação visual do movimento, da especificação da velocidade do movimento e da elaboração de planos motores.

Visto macroscopicamente o cerebelo apresenta uma série de dobras, as **folhas cerebelares**, o que aumenta bastante a sua superfície e possibilita uma alta densidade de neurônios (ver Figura 18.7). O cerebelo ocupa 10% do volume do encéfalo, mas contém cerca de 50% dos neurônios do SNC. Na sua organização celular o cerebelo possui uma região cortical formada por três camadas: uma mais externa, denominada **molecular**; uma intermediária, denominada **camada de Purkinje**, onde estão localizados os neurônios do mesmo nome; e, mais internamente, a **camada granular**, que é formada pelos menores neurônios do corpo, denominados neurônios granulosos (ver Figura 18.8). Mais centralmente o cerebelo possui núcleos denominados **fastigiais, interpósitos e denteado** (ver Figura 18.7). As aferências ao cerebelo chegam através de dois tipos

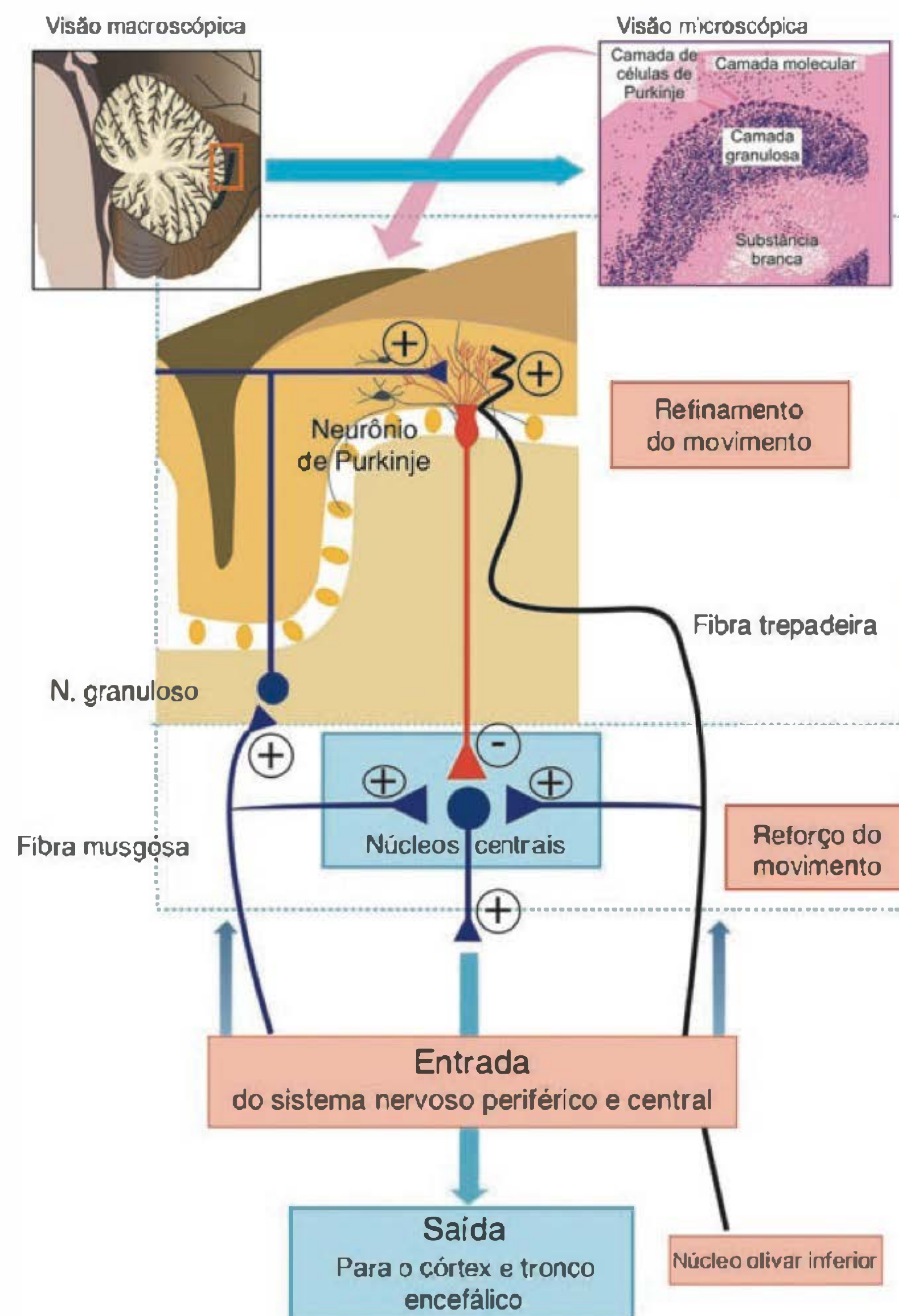


Fig. 18.8 Na porção superior à direita podemos visualizar as três camadas que formam o córtex do cerebelo. Inferiormente são mostrados os circuitos dos neurônios que chegam e que saem do córtex cerebelar. As fibras musgosas e as fibras trepadeiras são aquelas que trazem informação do sistema nervoso periférico e central para o cerebelo e realizam sinapses através de colaterais com os núcleos centrais do cerebelo, reforçando o movimento. Os axônios das fibras musgosas que seguem adiante fazem sinapse com os neurônios granulosos que, por sua vez, emitem fibras paralelas na camada molecular do córtex que fazem sinapse com os dendritos do neurônio de Purkinje, estimulando-o. O neurônio de Purkinje, que é um neurônio inibitório, regula a saída dos neurônios dos núcleos centrais. As fibras trepadeiras originam-se principalmente no núcleo olivar inferior e levam normalmente sinais de erros durante o movimento. Embora as fibras trepadeiras formem sinapses excitatórias, quando disparam simultaneamente às fibras paralelas deprimem a ação excitatória destas últimas.

celulares: as **fibras trepadeiras** que trazem informações do núcleo olivar inferior, principalmente relacionadas com a aprendizagem motora, e as **fibras musgosas** que trazem informações de todas as outras aferências cerebelares. As suas eferências saem através dos neurônios de Purkinje com suas conexões com os núcleos centrais do cerebelo, que são, na verdade, as estruturas que geram, em última instância, as eferências do cerebelo. Embora os neurônios de Purkinje sejam GABAérgicos e, portanto, inibitórios, eles agem principalmente regulando as saídas excitatórias dos núcleos cerebelares (ver Figura 18.8). Além das células citadas (neurônio de Purkinje e neurônios granulosos) existem mais três células no cerebelo que são as células em cesto, as células estreladas e as células de Golgi, mas apenas a célula granulosa é excitatória, sendo todas as outras inibitórias (embora a saída do cerebelo seja excitatória). Isto está

relacionado ao importante papel que sinapses inibitórias desempenham no controle motor exercido pelo cerebelo, tanto que lesões cerebelares normalmente causam excesso de movimento (hipercinesias).

Anatomicamente o cerebelo é constituído por dois hemisférios, sendo divididos em lobos e lóbulos. Funcionalmente, contudo, é mais coerente dividirmos o cerebelo, de acordo com as comunicações que realiza com outros órgãos do sistema nervoso, em três porções que são o vestibulo-cerebelo, o espino-cerebelo e o cérebro-cerebelo (ver Figura 18.7). O **vestibulo-cerebelo** corresponde ao lóbulo flóculo-nodular, associado ao núcleo fastigial. Esta porção do cerebelo possui amplas conexões com os núcleos vestibulares do tronco encefálico que, por sua vez, recebem informações sensitivas das porções vestibulares da orelha interna, trazendo informações sobre a posição da cabeça.

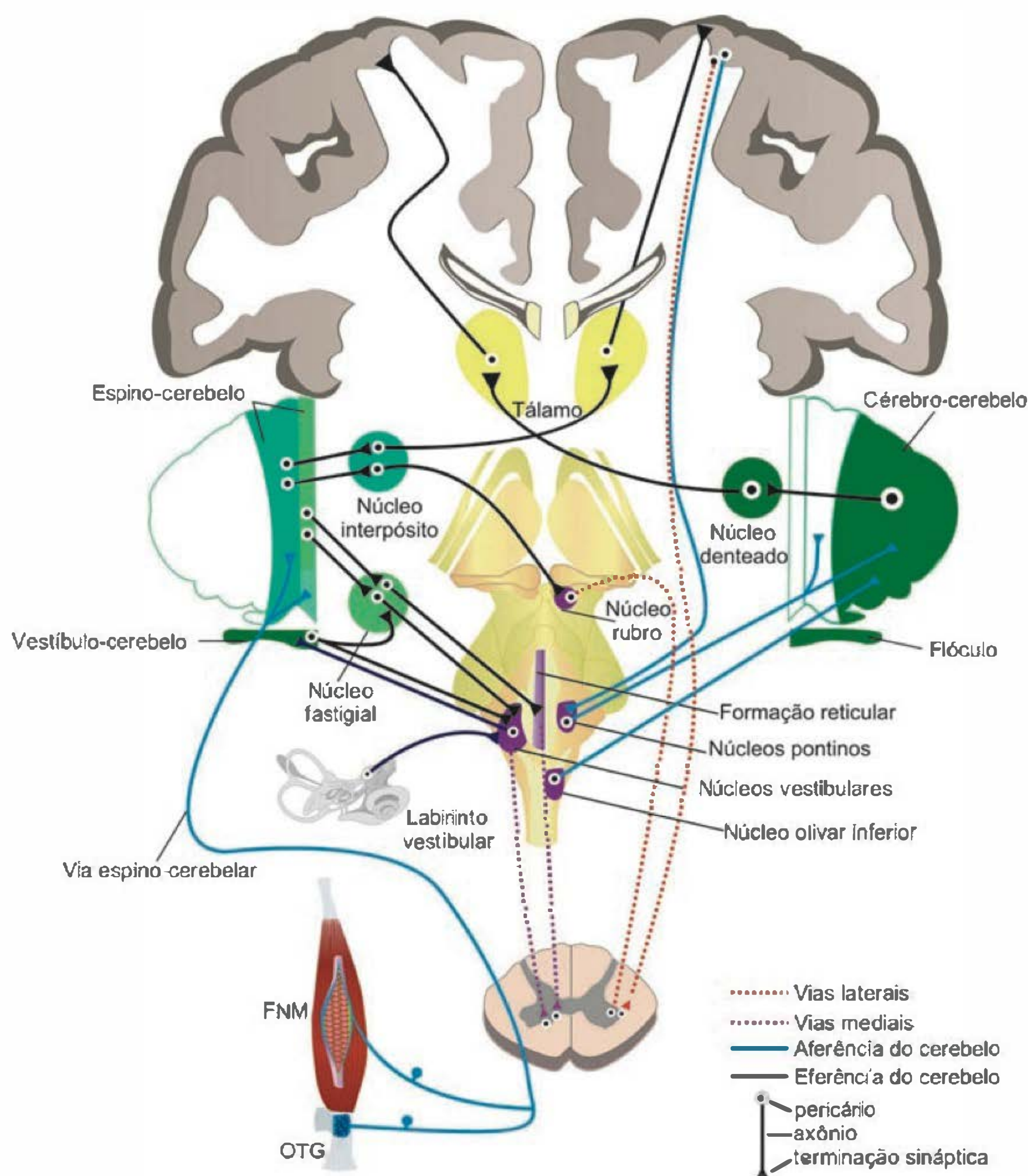


Fig. 18.9 A figura apresenta uma representação simplificada das aferências (em azul) e eferências (em preto) do cerebelo. As aferências e eferências do vestibulo-cerebelo (em verde-limão) se dão principalmente com os núcleos vestibulares que, por sua vez, recebem informações do labirinto vestibular, o qual emite fibras que formam o trato vestibuloespinal relacionado às vias mediais de controle da musculatura axial e proximal dos membros. As aferências do espino-cerebelo (em verde-claro) provêm do trato corticoespinal, trazendo informações proprioceptivas e de colaterais do trato corticoespinal (em tracejado vermelho), carreando informações do programa motor enviado. Por sua vez, o espino-cerebelo projeta-se para as vias descendentes mediais (que iniciam nos núcleos vestibulares e formação reticular), assim como para as vias descendentes laterais do tronco encefálico (que inicia no núcleo rubro), também influenciando o trato corticoespinal lateral através de eferências para o córtex motor via tálamo. As aferências e eferências do cérebro-cerebelo são principalmente com o córtex motor, que envia estímulos para o cérebro-cerebelo via núcleos pontinos e recebe informações desta região cerebelar via núcleo dentado. Outra importante aferência para o cerebelo é o núcleo olivar inferior. FNM = fuso neuromuscular; OTG = órgão tendinoso de Golgi.

Também chegam nessa região informações das áreas visuais do córtex cerebral. O vestibulo-cerebelo, por sua vez, envia fibras para os núcleos vestibulares que participam dos tratos vestibuloespinais assim como para a formação reticular que participa do trato reticuloespinal, que constituem parte das vias descendentes mediais e controlam a musculatura axial e proximal dos membros, de fundamental importância na regulação do equilíbrio e da postura (ver Figura 18.9).

Outra região funcional do cerebelo é o chamado **espino-cerebelo**, que corresponde anatomicamente à maior parte do verme e região paravérmica (ver Figura 18.9) associa-

dos aos núcleos fastigiais, mas principalmente aos núcleos interpósitos, cujo nome é devido às amplas aferências que recebem da medula espinal através das vias espino-cerebelares. Essas vias ascendentes trazem informações proprioceptivas inconscientes e de tato e pressão, importantes para o cerebelo aferir como está sendo realizado o movimento, avaliando ainda o grau de contração muscular e a tensão em tendões e cápsulas articulares. Além disso, a região paravérmica recebe aferências do córtex através de colaterais do trato corticoespinal, informando qual é a intenção do movimento. O espino-cerebelo, mais exatamente o verme cerebelar, envia eferências através do núcleo fasti-

gial para os núcleos vestibulares (fibras fastígio-vestibulares → trato vestibuloespinal) e para a formação reticular (fibras fastígio-reticulares → trato reticuloespinal), participando também do controle das vias motoras mediais e, portanto, do controle de musculatura axial e proximal dos membros. Essas conexões do espino-cerebelo, através de fibras fastígio-bulbares, são importantes para a sinergia da ação muscular e controle do tônus muscular. O espino-cerebelo envia também eferências via núcleos interpósitos para o núcleo rubro (via interpósito-rubroespinal), controlando o trato rubroespinal, e para o córtex motor, controlando o trato corticoespinal (via interpósito-tálamo-cortical) (ver Figura 18.9). Através dessas eferências o espino-cerebelo controla as vias laterais que comandam a musculatura distal dos membros. O espino-cerebelo tem a importante função de comparar os movimentos que estão sendo realizados com os movimentos que foram planejados e corrigi-los no decorrer do movimento.

Já o **cérebro-cerebelo** (ver Figura 18.9), que corresponde anatomicamente aos hemisférios laterais do cerebelo associados ao núcleo denteado, recebe este nome devido às suas extensas conexões com o córtex cerebral. As eferências corticais ao cérebro-cerebelo provêm de todos os lobos, mas principalmente do córtex frontal (regiões cognitivas e motoras), do córtex parietal (regiões somestésicas e associativas) e do córtex occipital (principalmente a área relacionada à percepção visual de movimentos). Essas informações chegam ao cerebelo através da via córtico-ponto-cerebelar. Através dessas informações o cerebelo participa ativamente do planejamento motor, pois é informado da intenção do movimento. Ao mesmo tempo o cérebro-cerebelo também dispõe de uma memória motora que envia para o córtex, auxiliando-o no planejamento do movimento. As eferências do cérebro-cerebelo chegam ao córtex motor via núcleo denteado (via dento-tálamo-cortical), e através desta via, participa ativamente da regulação do trato corticoespinal lateral, que controla a musculatura distal dos membros, tendo, portanto, fundamental importância na coordenação dos movimentos voluntários mais complexos (ver Figura 18.9). As vias que conectam os hemisférios cerebelares com o córtex motor estão relacionadas a *performances* motoras previamente aprendidas e controle da execução do ato motor propriamente dito.

O controle dos movimentos voluntários pelo cerebelo ocorre, portanto, basicamente de duas formas. Uma envolve o planejamento motor, na qual atua essencialmente o cérebro-cerebelo, e a outra, a correção simultânea do movimento dirigida principalmente pelo espino-cerebelo. As regiões mais centrais do cerebelo regulam os tratos descendentes mediais do tronco cerebral, relacionados com a musculatura axial e proximal dos membros, enquanto suas regiões mais laterais regulam os tratos descendentes laterais relacionados com musculatura distal dos membros. O cerebelo também está relacionado à aprendizagem motora, que é a facilidade que temos em realizar movimentos que já foram várias vezes repetidos, mesmo que eles sejam complexos. Acredita-se que uma via fundamental neste processo envolva a participação das fibras trepadeiras provenientes do núcleos olivares inferiores que possuem a capacidade de regular a atividade dos neurônios de Purkinje.

Quadro 18.2 O aprendizado motor, a LTD e lesões cerebelares

O aprendizado motor está diretamente relacionado a um mecanismo sináptico denominado LTD (*Long-Term Depression* – depressão de longo prazo). Nesta ocorre coativação das fibras paralelas dos neurônios granulosos e das fibras trepadeiras, o que resulta em uma depressão da sinapse das fibras paralelas para as células de Purkinje. Inicialmente todas as sinapses das fibras paralelas são funcionais, de maneira que as fibras de Purkinje são continuamente ativadas pelos sinais das fibras musgosas e, por sua vez, inibem os neurônios dos núcleos cerebelares que também são ativados pelas mesmas fibras musgosas. Se o silêncio dos neurônios nucleares resultar em erros, ou quando inesperadamente os movimentos tornam-se inadequados às condições ambientais, as fibras trepadeiras são ativadas e deprimem, através da LTD, a resposta das células de Purkinje às sinapses das fibras paralelas, liberando os neurônios nucleares da inibição pelo neurônio de Purkinje e gerando sinais eferentes do cerebelo. Isto leva ao aperfeiçoamento da *performance* motora com a geração de movimentos mais rápidos e eficazes e minimização de erros. Portanto, as fibras trepadeiras oriundas da oliva inferior parecem agir como comparadoras dos movimentos planejados com os movimentos executados, sinalizando erros no desempenho motor. Associada a isto está a extensa conexão do córtex motor com a região paravérmica que possibilita ao cerebelo mimetizar uma planta motora que é controlada pelo córtex e, através desse *feedback* interno, permite ao córtex motor realizar movimentos voluntários precisos mesmo sem o *feedback* sensorial externo (ver Figura 18.8). Isto explica como nós adquirimos determinadas habilidades através de treinos repetidos, isto é, através da elaboração de um modelo interno. Isto também explica a dismetria que é um sintoma típico em pacientes com lesões cerebelares. Estes pacientes não conseguem tocar seu próprio nariz com os olhos fechados, devido à ausência de um modelo interno em seu cerebelo. Os pacientes com lesões cerebelares agem como se não tivessem uma representação prévia dos movimentos de seus membros. Além disso, apresentam ataxia cerebelar representada por movimentos imprecisos e espasmódicos, devido principalmente à dificuldade do cerebelo de mandar, através dos seus núcleos profundos, informações corretivas aos neurônios motores superiores que possibilitem adaptação dos movimentos a diferentes circunstâncias.

LEITURA ADICIONAL

1. Eiji Hoshil E, Tanjil J. Differential roles of neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas: from information retrieval to motor planning and execution. *J Neurophysiol* 2004; 92:3482-99.
2. Ito M. Historical review of the significance of the cerebellum and the role of Purkinje cells in motor learning. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 978:273-88.
3. Martin JH. The cortical system: from development to motor control. *Neuroscientist* 2005; 11:161-73.
4. Schieber MH. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 86:2125-43.
5. Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neuroscience Research* 2004; 50:137-51.

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO OU NEUROVEGETATIVO E SEU CONTROLE CENTRAL

Cássia Thaís Bussamra Vieira Zaia

O sistema nervoso

Conceito de sistema nervoso autônomo ou neurovegetativo: divisões anatômicas e funcionais

Neurotransmissor acetilcolina

Neurotransmissores dopamina, noradrenalina e adrenalina

Controle hipotalâmico do sistema nervoso autônomo ou neurovegetativo: relações hipotálamo-hipofisárias

Manifestações vegetativas

Alerta

Sono

Locomoção e equilíbrio

Comportamento agressivo/defensivo

Comportamento de ingestão alimentar

Comportamento de ingestão de líquidos

Controle da temperatura corpórea

Controle da respiração

Controle da circulação sanguínea

Controle da digestão

Controle do sistema renal e da micção

Controle sexual

O SISTEMA NERVOSO

É constituído de estruturas centrais e periféricas. A porção central, denominada **sistema nervoso central (SNC)**, é composta pela **medula espinal**, pelo **tronco cerebral** (composto pelo mesencéfalo, ponte e bulbo) e pelos **hemisférios cerebrais** direito e esquerdo, podendo-se ainda agrupar estruturas como sendo medulares (medula espinal) e supramedulares (estruturas acima da medula espinal). A porção periférica, denominada **sistema nervoso periférico**, é constituída pelos **nervos**, que são conjuntos de fibras nervosas, isto é, conjunto dos axônios, e pelos **gânglios**, que são os conjuntos de corpos celulares de neurônios (pericários) situados fora do sistema nervoso central.

O sistema nervoso, por meio dos axônios, conduz estímulos da periferia para o SNC e deste na direção inversa.

As vias de entrada para o SNC, isto é, da periferia do corpo para este, são denominadas **vias aferentes** ou aferências e as vias de saída do SNC, isto é, deste para a periferia do corpo, são denominadas **vias eferentes** ou eferências. A comunicação entre estruturas supramedulares e medulares é realizada por fibras nervosas (axônios) constituindo as fibras ou vias descendentes, que partem do córtex cerebral para a medula espinal, e as fibras ou vias ascendentes que partem da medula e se direcionam para estruturas supramedulares.

O sistema nervoso, por essas vias, tem função de coordenação direta ou indireta sobre as funções do organismo. Com relação à coordenação direta, diferentes funções podem ser estimuladas por: vias neurais descendentes, como a **contratilidade** que resulta em movimentos voluntários a partir de estímulos de áreas corticais; vias ascendentes, como a **sensibilidade** resultando em respostas sensoriais corticais somestésicas, a partir de estímulos sensoriais da periferia; arcos reflexos, para a função de **contração**, a partir de estímulos sensoriais gerados na periferia e enviados para a medula pelas vias aferentes e desta pelos motoneurônios para o músculo esquelético, resultando em movimento reflexo; e vias de associação, que permitem a comunicação entre áreas do córtex e núcleos da base, sistema límbico, cerebelo, dentre outros, resultando em múltiplas respostas a partir de um estímulo inicial. Assim, a coordenação direta de funções pelo SNC pode ser facilmente compreendida pela resposta de contração muscular, em que a resposta contrátil somente ocorre na vigência de estimulação nervosa.

A coordenação indireta ou modulatória de funções do organismo pelo sistema nervoso é caracterizada pela modificação de uma função em andamento, numa determinada situação, para adequar o funcionamento de um órgão ou um conjunto de órgãos. Podemos exemplificar esta idéia analisando a função do coração, que apresenta batimentos na dependência de células automáticas (células marca-passo) que geram seus próprios estímulos elétricos para o músculo cardíaco. A participação do sistema nervoso na função cardíaca é evidenciada quando ocorre modificação da resposta automática, estabelecendo-se aumento ou

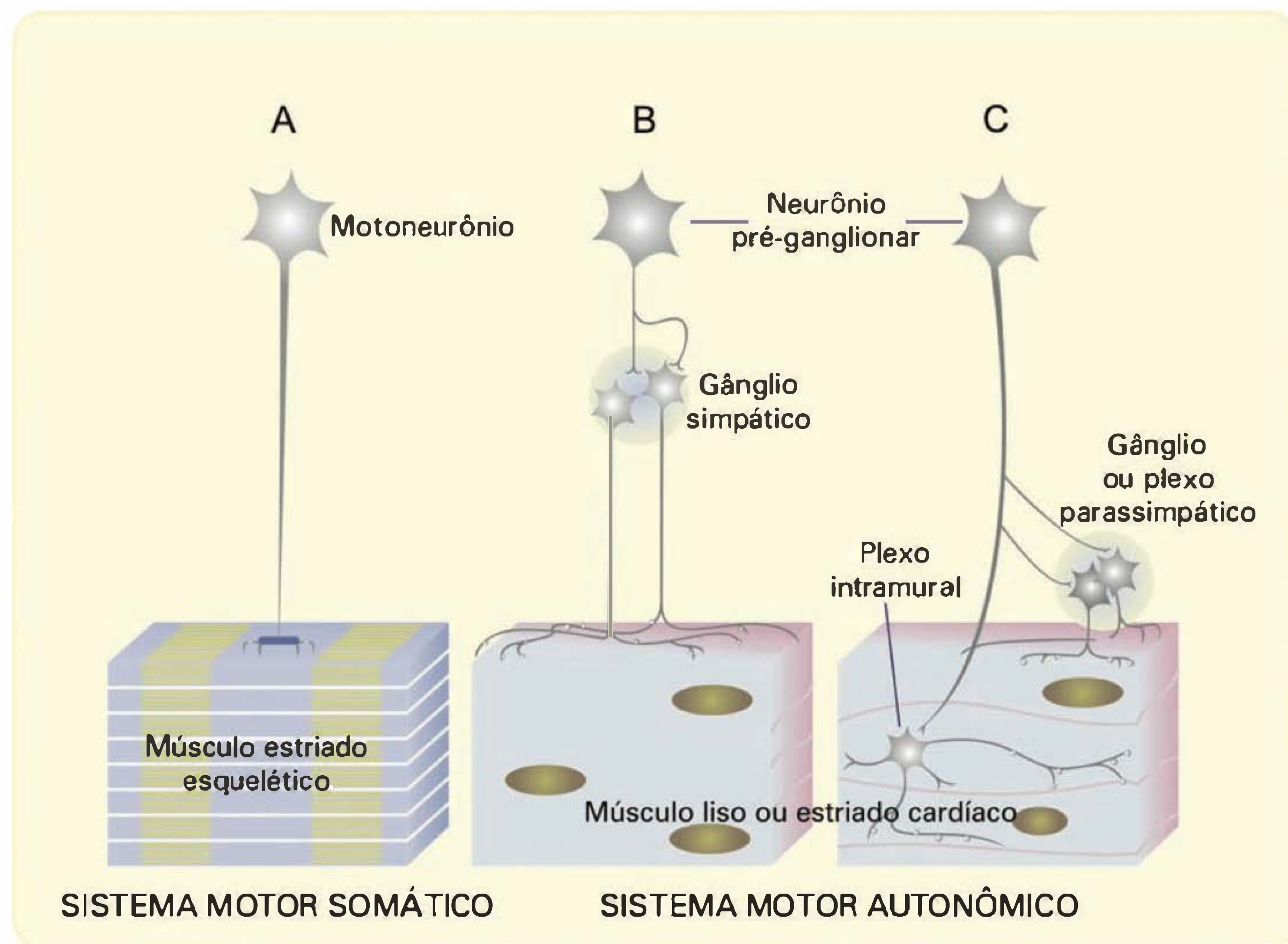


Fig. 19.1 Controle no local-alvo. (Modificado de Lent R. *Cem bilhões de neurônios*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 456, Fig. 14.1.)

diminuição da frequência dos batimentos cardíacos. É o que ocorre durante o exercício físico em que o SNC promove o aumento da frequência dos batimentos cardíacos.

Com base na idéia de controle direto ou modulatório central sobre estrutura e função, o **sistema nervoso periférico** pode ser classificado em: **sistema nervoso somático**, com participação de vias eferentes motoras e músculos esqueléticos e com respostas, portanto, de controle direto; e **sistema nervoso autônomo ou vegetativo**, com papel modulatório sobre a função do órgão-alvo, em que as vísceras são os alvos para a geração da resposta final (Figura 19.1). Além do sistema neurovegetativo, também os hormônios agem controlando funções do organismo diretamente nas células-alvo ou em estruturas intermediárias, como no caso dos hormônios tróficos que atuam sobre glândulas endócrinas e estimulam a produção e liberação de hormônios que finalmente atuam na célula-alvo, gerando a resposta fisiológica.

CONCEITO DE SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO OU NEUROVEGETATIVO: DIVISÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS

O sistema nervoso autônomo ou autonômico é também denominado sistema nervoso vegetativo ou sistema neurovegetativo. Recebe o nome de autônomo pois controla processos que não dependem da nossa vontade. É um sistema eferente neurovegetativo, pois controla as funções da vida vegetativa, como digestão, respiração, sistema cardiovascular, renal e glândulas endócrinas.

Estruturas localizadas no SNC estimulam essas eferências neurovegetativas resultando em respostas viscerais, visando à adaptação do organismo a novas situações, que podem ser desencadeadas por estímulos do meio ambiente (aplicados em áreas periféricas) ou do próprio organismo (iniciam na periferia ou no sistema nervoso central). Assim, estímulos do meio ambiente, como uma campainha, uma sirene de ambulância, um estouro na rua, o cheiro de fio queimado, a imagem de uma labareda, a vitrine de uma confeitaria, ou do próprio organismo, como alterações hemodinâmicas, de pressão ou temperatura, estímulos corticais de áreas motora, sensorial ou límbica, resultam em respostas viscerais mais simples ou mais complexas e elaboradas, adaptando o organismo a uma nova condição.

O sistema nervoso vegetativo é estruturalmente composto de vias eferentes que estimulam as regiões viscerais. Estas vias podem ser agrupadas em conjuntos, compondo os sistemas neurovegetativos **simpático**, **parassimpático** e **entérico**.

O sistema neurovegetativo simpático é constituído de duas vias eferentes em série. A primeira via eferente contém como neurotransmissor a acetilcolina e é denominada **via pré-ganglionar simpática**. Esta via parte da medula espinal, porção tóraco-lombar (T1 a L2-3), e faz sinapse no tronco ganglionar simpático ou cadeia ganglionar paravertebral, que é uma cadeia de gânglios que se intercomunicam, tendo uma cadeia de cada lado e ao longo da coluna vertebral (Figura 19.2). A segunda

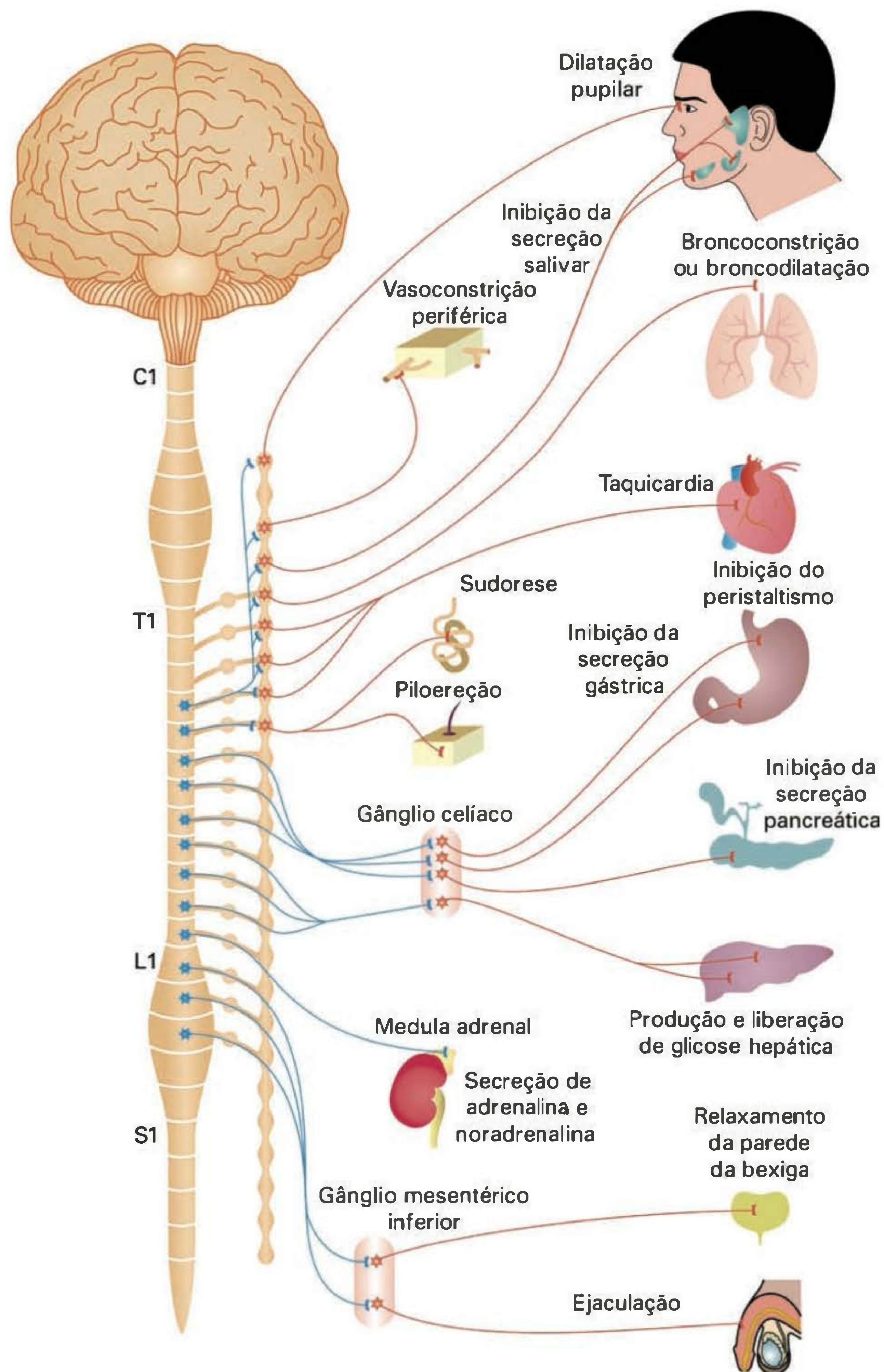


Fig. 19.2 Sistema neurovegetativo simpático, vias na medula espinal. (Modificado de Lent R. *Cem bilhões de neurônios*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 460, Fig. 14.4.)

via eferente, denominada **via pós-ganglionar**, parte da cadeia ganglionar simpática e se direciona para estimular o órgão-alvo. Esta via tem como neurotransmissor a noradrenalina ou a **adrenalina**, e em algumas terminações, **acetilcolina**. Existem ainda alguns gânglios que se localizam fora da cadeia ganglionar paravertebral: os gânglios **celíaco**, **mesentérico superior** e **mesentérico inferior**. Uma estrutura interessante, por fugir do padrão neuroestrutural do sistema simpático, é a porção medular da **glândula supra-renal** ou adrenal que nada mais é que um gânglio simpático modificado, fora do tronco ganglionar, constituído de pericários sem axônio, e que libera neurotransmissores para a corrente sanguínea, que serão denominados hormônios, isto é, os hormônios noradrenalina e adrenalina da glândula adrenal (Figura 19.3).

O sistema neurovegetativo parassimpático é também constituído de duas vias eferentes. A primeira via eferente é denominada **pré-ganglionar parassimpática**, parte do tronco cerebral ou da porção sacral da medula espinal, tem como neurotransmissor a acetilcolina e faz sinapse com gânglios parassimpáticos que não constituem uma cadeia ganglionar e estão localizados próximo aos órgãos-alvo, sendo, portanto, a via pré-ganglionar parassimpática relativamente longa. A segunda via eferente é a **via pós-ganglionar parassimpática**, que também tem como neurotransmissor a acetilcolina, é uma via bem curta,

estando praticamente justaposta ao órgão efector final (Figura 19.4).

O sistema neurovegetativo entérico apresenta seus neurônios organizados em **plexos** (plexo mioentérico e plexo submucoso), localizados na parede do intestino e compreendendo um complexo de gânglios e fibras nervosas interconectadas (Figura 19.5). O **plexo mioentérico** controla a motilidade gastrointestinal e o **plexo submucoso** regula o transporte de água e eletrólitos. As respostas de motilidade são ativadas por vias aferentes mecanorreceptoras que fazem conexão com os eferentes nos plexos constituindo um arco reflexo no interior do plexo entérico. O sistema neurovegetativo entérico é, portanto, modulado tanto pelo sistema neurovegetativo parassimpático como pelo simpático; observam-se conexões entre os dois plexos, controlando as funções digestórias e a participação de uma série de neurotransmissores (adrenalina, noradrenalina e dopamina), peptídeos (peptídeo intestinal vasoativo, somatostatina) e neuropeptídeos (neuropeptídeo Y).

Os sistemas neurovegetativos simpático e parassimpático agem, portanto, sobre as vísceras, controlando ou modulando as funções das mesmas; eles inervam a maioria dos tecidos do organismo, com exceção da musculatura esquelética. Numa visão ampla e conjunta, o papel do sistema nervoso vegetativo é o de proporcionar modificações nas funções do organismo, desencadeando um equilíbrio dinâmico, adaptando este organismo a uma nova situação

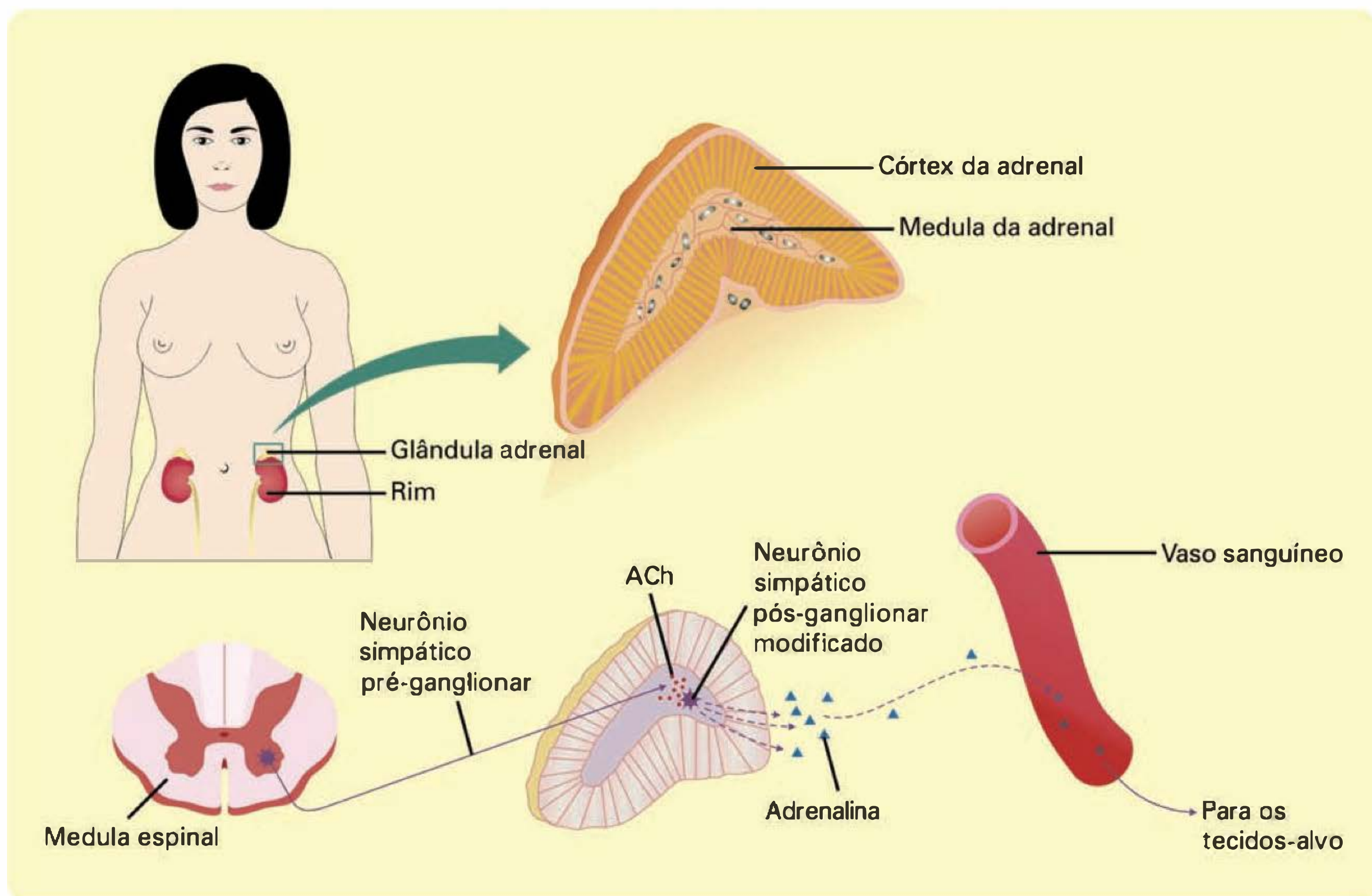


Fig. 19.3 Inervação da medula da glândula adrenal. (Modificado de Dee Unglaub Silverthorn. *Human Physiology: an integrated approach*. 2nd ed. Prentice Hall, 2001, p. 333, fig. 11.7.)

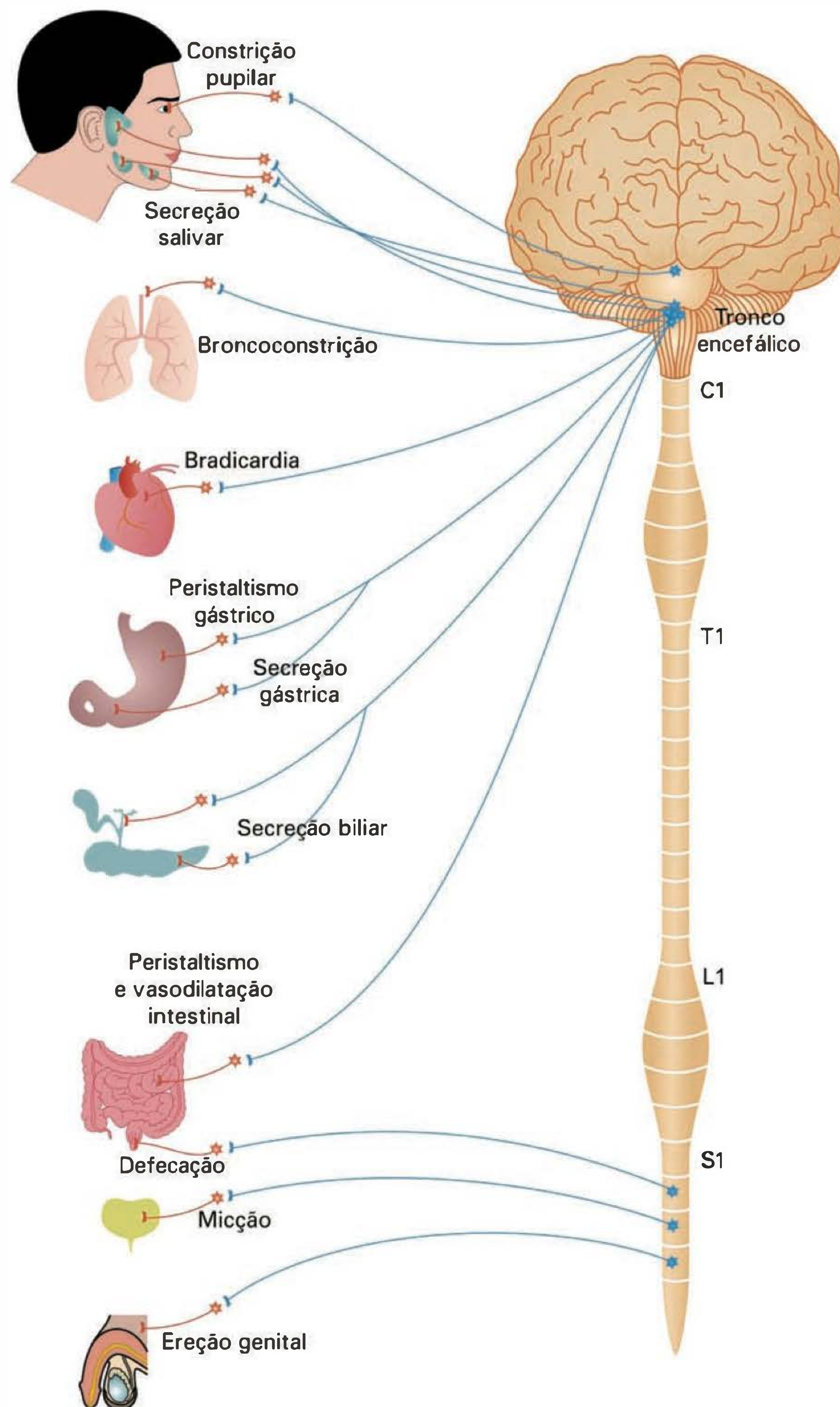


Fig. 19.4 Sistema neurovegetativo parassimpático, vias no tronco cerebral e medula sacral. (Modificado de Lent R. *Cem bilhões de neurônios*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 462, Fig. 14.5.)

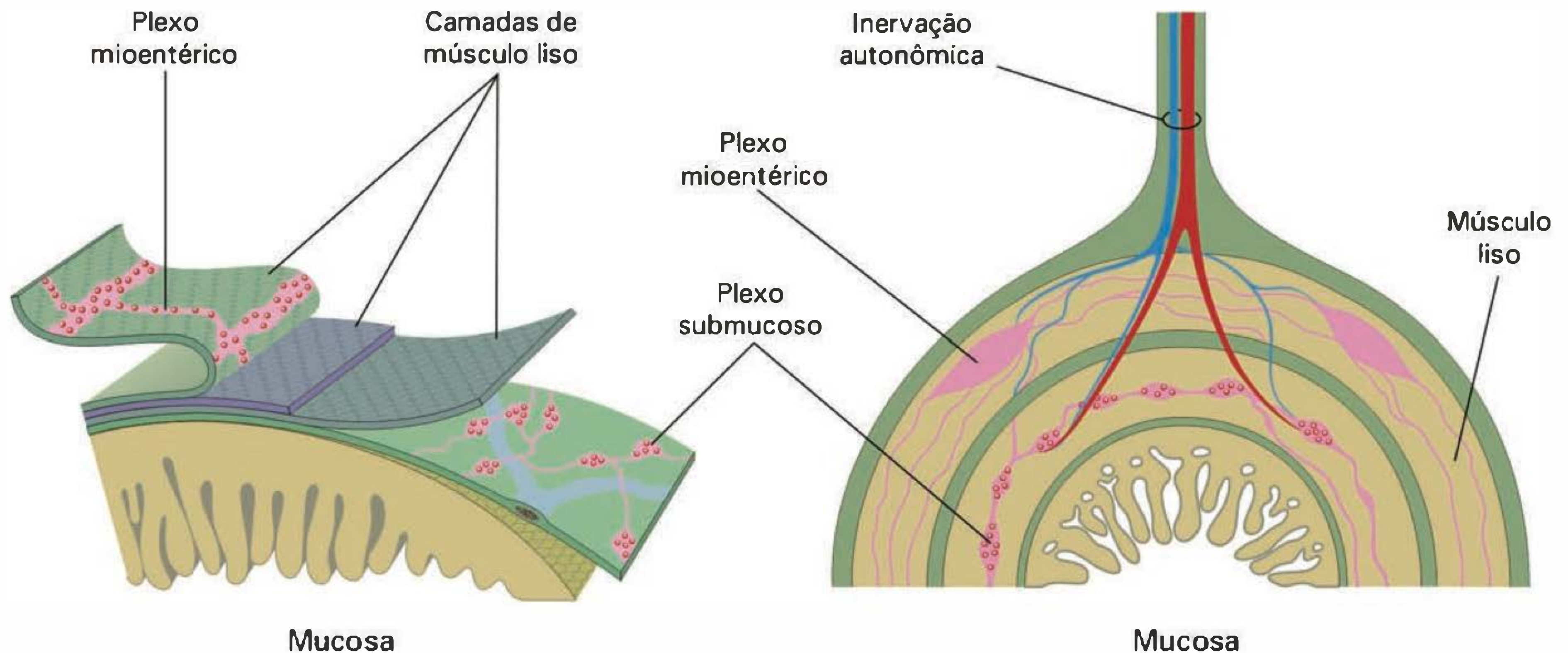


Fig. 19.5 Sistema neurovegetativo entérico. (Modificado de Lent R. *Cem bilhões de neurônios*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 463, Fig. 14.6.)

e determinando uma nova homeostase. Este equilíbrio é obtido mediante alterações nas funções cardíaca, respiratória, digestória, renais e endócrinas que serão exercidas pelos neurotransmissores das terminações pós-ganglionares (Figura 19.6).

Os neurotransmissores destes sistemas se ligam a diferentes receptores nos locais ou órgãos efetores. Existem diferentes receptores e vários subtipos de receptores e a resposta do neurotransmissor será específica e diferenciada, dependendo do receptor e subtipo em que este se ligue.

Neurotransmissor acetilcolina

A **acetilcolina (ACh)** é um neurotransmissor colinérgico sintetizado a partir de colina e acetil-coenzima A (Figura 19.7). A ACh se liga a receptores colinérgicos do tipo nicotínico (estimulados por nicotina) e do tipo muscarínico (estimulados pela toxina muscarina do cogumelo *Amanita muscaria*).

Dois subtipos principais de receptores nicotínicos (N1, N2) podem ser evidenciados, estando um deles presente nos gânglios vegetativos (N1) e o outro na placa motora esquelética estriada (N2). A ligação de ACh nestes receptores abre vias de passagem seletivas a cátions, levando a uma despolarização da membrana pós-sináptica. Estes receptores são denominados ionotrópicos.

Três subtipos principais de receptores muscarínicos (M1, M2, M3) são descritos e, uma vez estimulados pela ACh, ativam a proteína G (M1 e M2) ou o influxo de cálcio (M3), sendo o M1 encontrado nos gânglios vegetativos e nas células glandulares exócrinas, M2 na musculatura cardíaca e M3 na musculatura lisa. A ação da ACh termina com sua metabolização pela enzima acetilcolinesterase, e o bloqueio dos receptores é feito pela atropina, antagonista nos receptores muscarínicos, e pelo trimetafano e tubocurarina nos receptores nicotínicos N1 e N2, respectivamente (Figura 19.8).

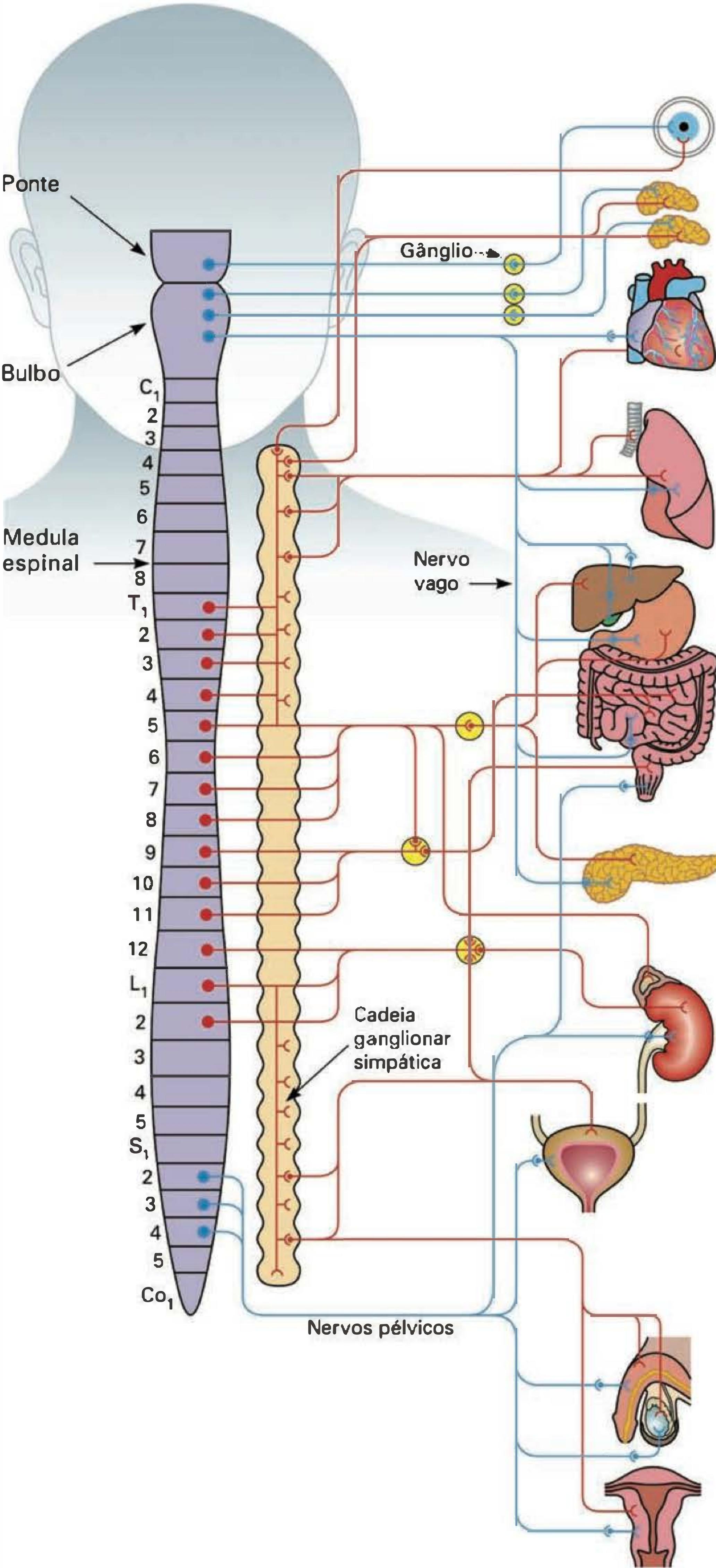
Neurotransmissores dopamina, noradrenalina e adrenalina

Dopamina, noradrenalina e adrenalina são neurotransmissores catecolaminérgicos sintetizados nesta sequência a partir de uma fenilalanina ou tirosina. Isto é, a fenilalanina se transforma em tirosina e esta em L-dopa e, depois, em dopamina. A partir da dopamina forma-se a noradrenalina e desta a adrenalina (Figura 19.9).

O neurotransmissor dopamina está presente nas terminações vegetativas que inervam o rim. Noradrenalina e adrenalina ligam-se a receptores adrenérgicos do tipo alfa e beta que se apresentam em subtipos encontrados em todos os órgãos viscerais (alfa 1, alfa 2, beta 1, beta 2) e no tecido adiposo marrom (beta 3). A noradrenalina é mais potente em estimular os receptores alfa, enquanto a adrenalina é potente em todos eles. Geralmente, estimulação dos receptores alfa 1 e beta 1 pode resultar em excitação e dos receptores alfa 2 e beta 2 em inibição (Figura 19.8 e Tabela 19.1).

CONTROLE HIPOTALÂMICO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO OU NEUROVEGETATIVO: RELAÇÕES HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIAS

Vimos que os sistemas neurovegetativos simpático e parassimpático são conjuntos de vias eferentes ativando tecidos-alvo periféricos; estas vias eferentes são controladas pelo sistema nervoso central, por meio de um conjunto de vias nervosas que são ativadas. Assim, estímulos do meio ambiente ou do próprio organismo desencadeiam a estimulação de um conjunto de vias de associação. Estas vias ativam estruturas no hipotálamo (Figura 19.10) que estimulam vias descendentes que vão finalmente ativar os eferentes neurovegetativos. Como resultado, têm-se as respostas viscerais. Em paralelo podem ocorrer, por outras vias, respostas sensoriais (dor, calor, frio), afetivas (prazer, desprazer, alegria ou raiva) e respostas voluntárias



Órgão Efetor	Resposta Parassimpática	Resposta Simpática	Receptor Adrenérgico
Pupila dos olhos	Constricção	Dilatação	α
Glândulas salivares	Secreção aquosa	Muco, enzimas	α, β_2
Coração	Diminui a frequência cardíaca	Aumenta a frequência e a força da contração	β_1
Arteríolas e veias	-----	Constricção e dilatação	α, β_2
Pulmões	Constricção dos bronquíolos	Dilatação dos bronquíolos	β_2^*
Trato digestório	Aumenta a motilidade e a secreção	Diminui a motilidade e a secreção	α, β_2
Pâncreas exócrino	Aumenta a secreção de enzimas	Diminui a secreção de enzimas	α
Pâncreas endócrino	Estimula a secreção de insulina	Inibe a secreção de insulina	α
Medula da adrenal	-----	Secreta catecolaminas	-----
Rins	-----	Aumenta a secreção da renina	β_1
Bexiga urinária	Libera a urina	Retenção urinária	α, β_2
Tecido adiposo	-----	Lipólise	β
Glândulas sudoríparas	Sudorese generalizada	Sudorese localizada	α
Órgãos sexuais de homens e mulheres	Ereção	Ejaculação (homem)	α
Útero	Depende do estágio do ciclo	Depende do estágio do ciclo	α, β_2

*Somente adrenalina hormonal.

Fig. 19.6 Funções dos sistemas neurovegetativos simpático e parassimpático. (Modificado de Dee Unglaub Silverthorn. *Human Physiology: an integrated approach*. 2nd ed. Prentice Hall, 2001, p. 330, fig. 11.4.)

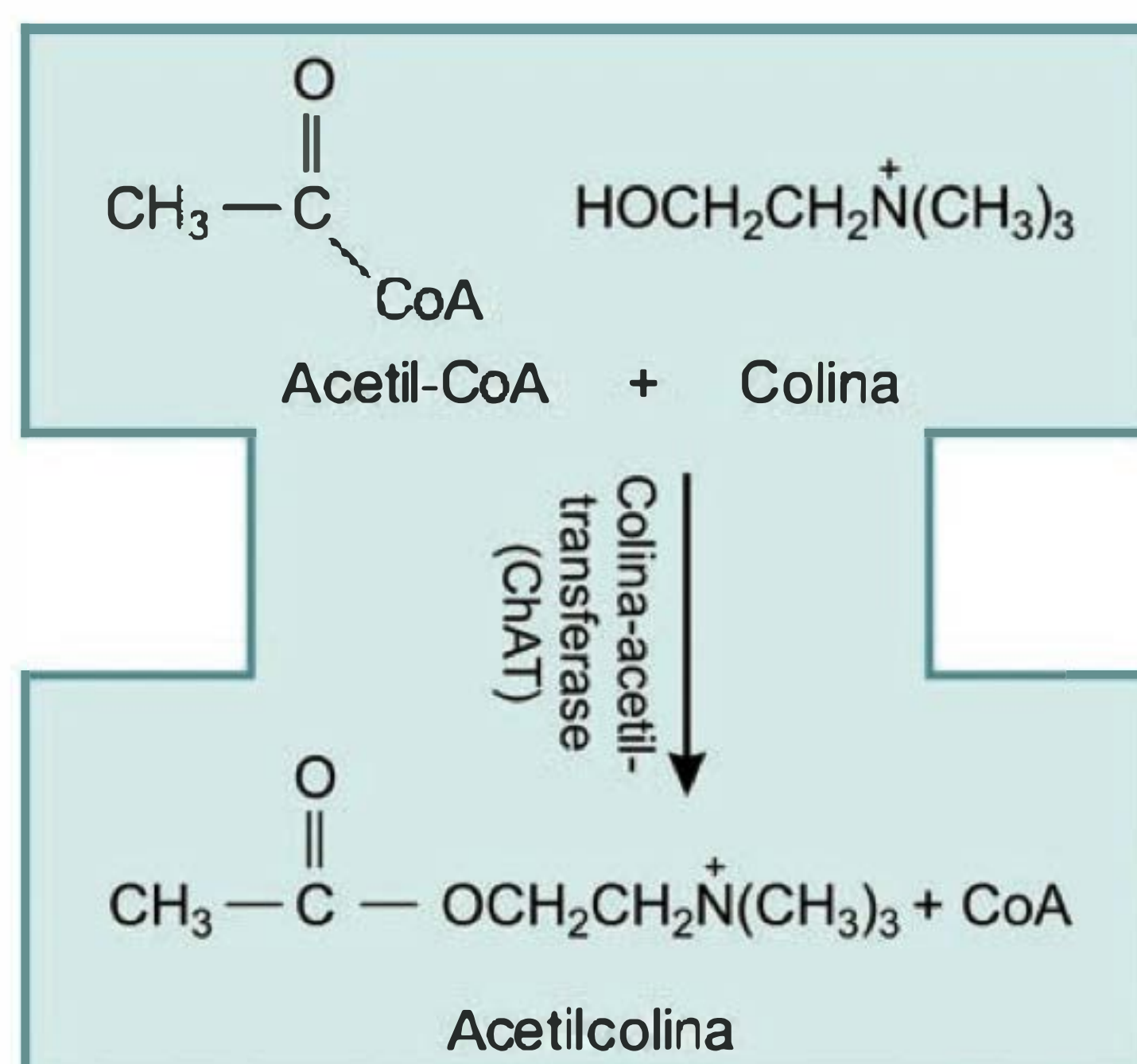


Fig. 19.7 Síntese de acetilcolina. (Modificado de Lent R. *Cem bilhões de neurônios*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 112, Fig. 4.7.A.)

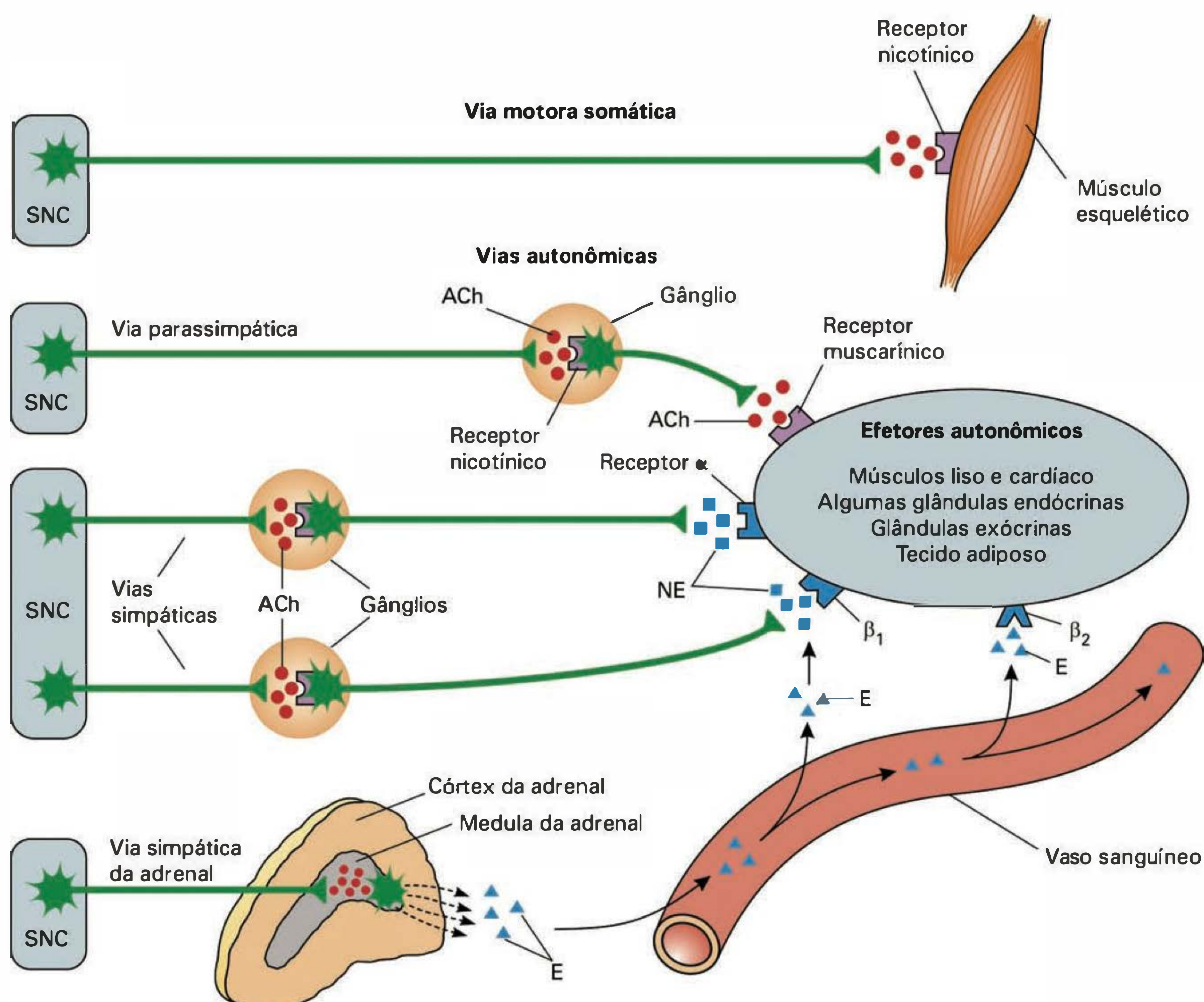


Fig. 19.8 Receptores colinérgicos e catecolaminérgicos. (Modificado de Dee Unglaub Silverthorn. *Human Physiology: an integrated approach*. 2nd ed. Prentice Hall, 2001, p. 335, fig. 11.10.)

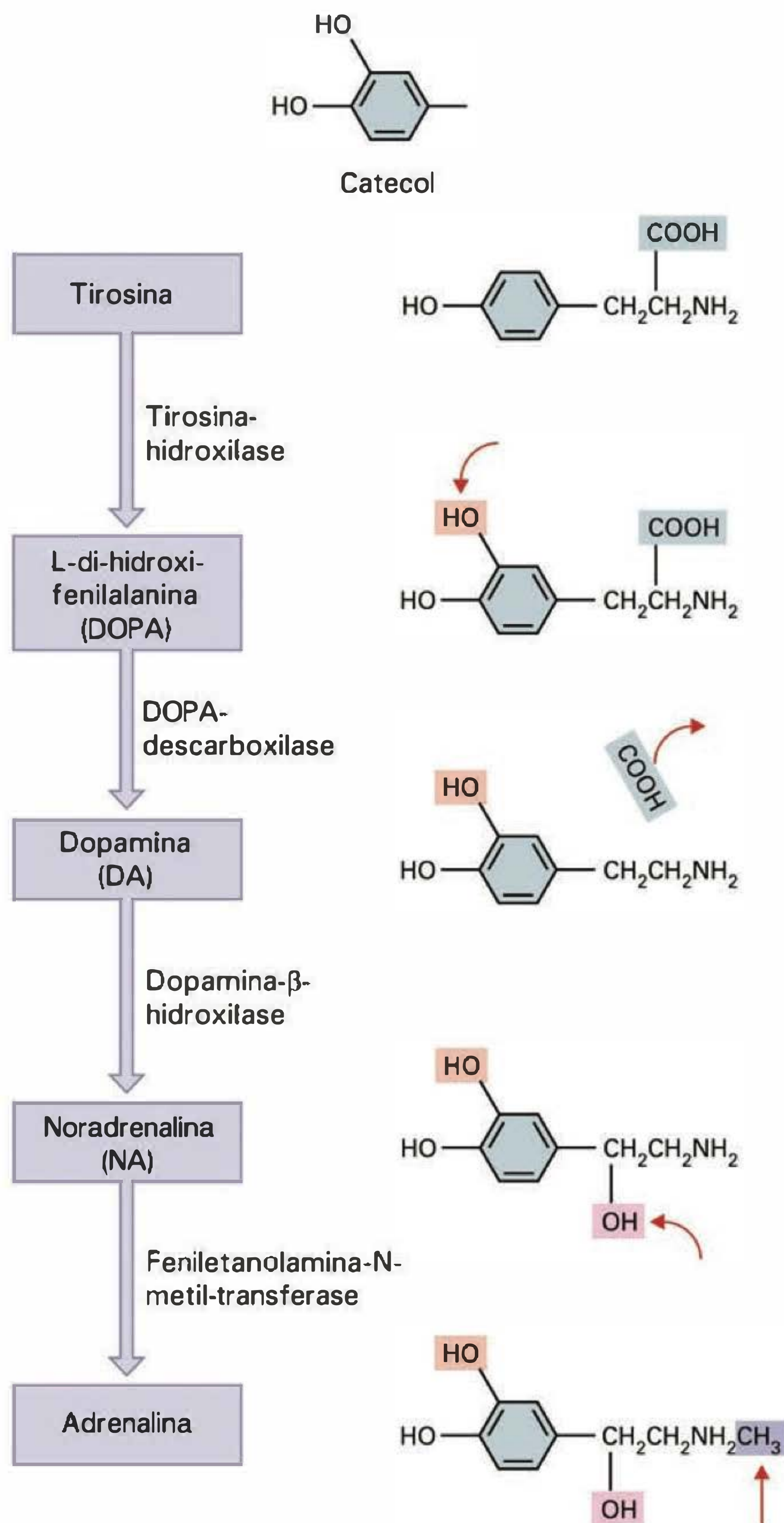


Fig. 19.9 Síntese de catecolaminas. (Modificado de Lent R. *Cem bilhões de neurônios*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 112, Fig. 4.7C.)

motoras (fuga, luta, ataque). O conjunto desses estímulos e respostas é denominado **controle neuroendócrino**.

Esta regulação neuroendócrina das funções vegetativas e comportamentais é feita de duas maneiras: pelos feixes descendentes de axônios de neurônios hipotalâmicos para o tronco cerebral e medula espinal, estimulando neurônios pré-ganglionares, resultando na resposta sobre o local-alvo (a víscera); e pela ação dos neurônios hipotalâmicos que liberam hormônios (hormônios liberadores hipotalâmicos) no sistema porta-hipotalâmico-hipofisário, que vão ativar o sistema endócrino (glândula hipófise e, conseqüentemente, glândulas endócrinas periféricas), resultando na

liberação de hormônios que vão estimular muitas vezes os mesmos alvos.

O hipotálamo, área do sistema nervoso central que faz parte do sistema límbico, é constituído por grupamentos de neurônios denominados **núcleos**. Podemos, neuroanatomicamente, delimitar o hipotálamo em: porção anterior (área pré-óptica lateral, área pré-óptica medial, núcleo supra-óptico, núcleo supraquiasmático, núcleo paraventricular do hipotálamo e núcleo hipotalâmico anterior), porção medial (núcleo dorsomedial e núcleo ventromedial), porção posterior (núcleo hipotalâmico posterior e corpos mamilares), porção lateral (núcleo hipotalâmico lateral) e porção mediana (núcleo periventricular e arqueado). O hemisfério direito do hipotálamo é separado centralmente do hemisfério esquerdo pelo terceiro ventrículo cerebral; a base do hipotálamo é denominada **eminência média** ou eminência mediana, onde temos uma conexão com a glândula pituitária (hipófise) pela haste infundibular ou infundíbulo e, finalmente, passando pelo hipotálamo, temos feixes de fibras (fórnice, fascículo mamilotalâmico, feixe prosencefálico medial) que são responsáveis pelas conexões entre porções anteriores e posteriores dos hemisférios cerebrais (Figura 19.11).

Os núcleos hipotalâmicos recebem informações de estruturas corticais e de outras áreas límbicas fazendo um circuito que controla os eferentes neurovegetativos. No sistema límbico, o chamado "circuito de Papez" é constituído pelo giro do cíngulo que se projeta para o hipocampo e, deste, pelo feixe de axônios que constituem o fórnice, para o hipotálamo; os impulsos hipotalâmicos alcançam então os núcleos talâmicos e o córtex anterior. Ainda fazem parte dessas conexões as estruturas: amígdala, área septal, núcleos basais do prosencéfalo e formações do tronco cerebral (Figura 19.12). Esse conjunto de vias faz conexão com fibras descendentes que vão estimular os pericários das fibras pré-ganglionares simpáticas e parassimpáticas. Os núcleos ventromedial, dorsomedial e posterior do hipotálamo apresentam projeções para o tronco cerebral e deste partem projeções descendentes que vão estimular, na medula espinal, as vias eferentes, resultando nas respostas neurovegetativas simpáticas. Os núcleos hipotalâmicos paraventricular, anterior e lateral, da mesma forma, apresentam conexões com neurônios que vão estimular repostas neurovegetativas parassimpáticas.

O hipotálamo também apresenta projeções nervosas para a eminência média, liberando neurotransmissor no sistema sanguíneo porta-hipotalâmico-hipofisário. Esses mediadores, agindo agora como hormônios, estimulam células do lobo anterior ou porção anterior da hipófise (adeno-hipófise ou adenoipófise ou hipófise anterior). Esses hormônios estimulam a produção de hormônios adeno-hipofisários que vão, na periferia, agir nos locais-alvo finais ou em glândulas endócrinas, determinando a produção de hormônios que irão, então, estimular o tecido-alvo.

O hipotálamo, uma vez ativado por um estímulo do meio ambiente ou do próprio organismo, pode ativar o sistema neurovegetativo simpático que, de modo geral, estimula ações que mobilizam substratos energéticos (glicose ou ácidos graxos livres, por exemplo), permitindo ao organismo responder adequadamente às situações de estresse, ou ativar o sistema neurovegetativo parassimpático que, da ativação de um conjunto de estruturas do trato digestório e secreção de insulina, resulta na sensação de fome.

Tabela 19.1		
Tipo de Receptor	Principais Localizações	Efeitos da Ativação do Receptor
Colinérgicos	Proteínas integrais da membrana plasmática pós-ganglionar; ativadas pelo neurotransmissor acetilcolina.	
Nicotínicos	Membrana plasmática de neurônios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos. Células da medula adrenal. Sarcolema das fibras musculares esqueléticas (placa motora terminal).	Excitação – impulsos nos neurônios pós-ganglionares. Secreção de adrenalina e noradrenalina. Excitação → contração.
Muscarínicos	Efetores inervados por neurônios pós-ganglionares parassimpáticos. Glândulas sudoríparas, inervadas por neurônios pós-ganglionares simpáticos colinérgicos.	Em alguns receptores, excitação, em outros, inibição. Aumento da sudorese.
Adrenérgicos	Proteínas integrais na membrana plasmática pós-ganglionar; ativadas pelo neurotransmissor noradrenalina e pela adrenalina e noradrenalina hormonais.	
α_1	Fibras musculares lisas nos vasos sanguíneos que suprem as glândulas salivares, pele, membranas mucosas, rins e vísceras abdominais; músculos esfintéricos do estômago e bexiga urinária. Células glandulares salivares. Glândulas sudoríparas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés.	Excitação → contração, que causa vasoconstrição, dilatação pupilar e fechamento dos esfíncteres. Secreção de K^+ e de água. Aumento da sudorese.
α_2	Fibras musculares lisas em alguns vasos sanguíneos. Células das ilhotas pancreáticas, secretoras do hormônio insulina (células beta). Plaquetas, no sangue.	Inibição → relaxamento → vasodilatação. Diminuição da secreção de insulina. Agregação para formar o tampão plaquetário.
β_1	Fibras musculares cardíacas. Células justaglomerulares, nos rins. Glândula hipófise posterior. Células adiposas.	Excitação → aumento da força e da frequência da contração. Secreção de renina. Secreção de hormônio antidiurético. Degradação de triglicerídeos → liberação de ácidos graxos para o sangue.
β_2	Músculo liso nas paredes das vias respiratórias; nos vasos sanguíneos que suprem o coração, músculo esquelético, tecido adiposo e fígado; e nas paredes dos órgãos viscerais. Músculo ciliar, no olho. Hepatócitos, no fígado.	Inibição → relaxamento, que causa dilatação das vias respiratórias, vasodilatação e relaxamento das paredes dos órgãos. Inibição → relaxamento. Glicogenólise (degradação do glicogênio em glicose).
β_3	Tecido adiposo marrom.	Termogênese (produção de calor).

O controle das funções vegetativas inclui ainda a liberação de hormônios pelo hipotálamo: o hormônio liberador de corticotrofina, que ativa a adeno-hipófise a liberar o hormônio liberador adrenocorticotrófico, e este estimula a síntese e a liberação de cortisol pelo córtex da glândula adrenal. Esse conjunto de conexões compõe o **sistema hipotálamo-hipófise-adrenal (HAA)**. O sistema HAA participa no mecanismo de estresse, no qual o cortisol participa determinando aumento de substratos energéticos para produção de ATP. Para tal o cortisol favorece o aumento de ácidos graxos livres, por catabolismo lipídico, aumento de glicose

no sangue por menor utilização periférica e por ativação de vias metabólicas para o aumento da síntese de glicose (via de gliconeogênese). Durante o estresse, com ativação simpática e modificação da homeostase de repouso, observam-se inúmeras modificações nas funções viscerais, isto é, na atividade cardiovascular (vasoconstrição periférica; aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e fluxo sanguíneo; e dilatação de vasos sanguíneos para musculatura); na atividade respiratória (aumento na frequência respiratória); na secreção de glândulas exócrinas (aumento da sudorese

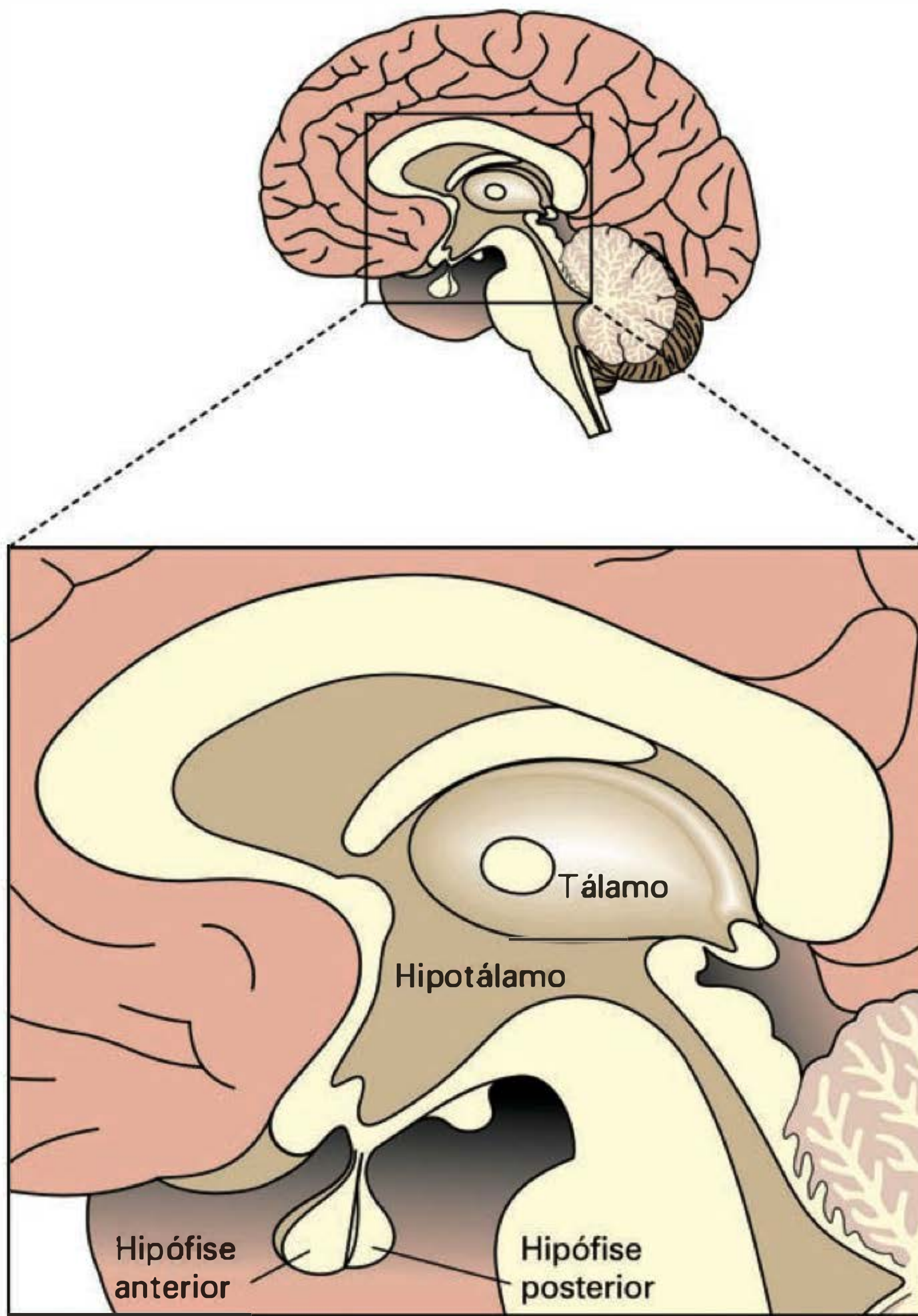


Fig. 19.10 Hipotálamo. (Modificado de Dee Unglaub Silverthorn. *Human Physiology: an integrated approach*. 2nd ed. Prentice Hall, 2001, p. 264, fig. 9.7.)

palmar e plantar e diminuição na salivação); no trato gastrointestinal (diminuição na motilidade e secreções digestórias e contração de esfíncteres); na secreção de glândulas endócrinas (aumento da secreção dos hormônios glucagon, adrenalina e cortisol e diminuição da secreção de insulina). Essas modificações visam a aumentar o aporte de substratos energéticos ao organismo (Tabela 19.2).

As alterações vegetativas podem recrutar todos os componentes, dependendo do estímulo ou situação em que se encontra o indivíduo.

Por exemplo, no ato de acordar ou prestar atenção a um ruído ou passar de uma situação de repouso para o alerta, observa-se ativação de vias neurovegetativas simpáticas evidenciada pela presença de moderada midríase (dilatação do diâmetro pupilar), para observar melhor o ambiente ao redor.

O exercício físico é também caracterizado como um quadro de estresse simpático. Dependendo da atividade, as modificações neurovegetativas podem ser em maior ou menor número; por exemplo: se o indivíduo vai fazer um movimento simples de escrever, verifica-se, além da midríase, sudorese palmar; numa caminhada acrescentam-se sudorese plantar e modificações nas funções cardiovascu-

lares, tais como: aumento dos batimentos cardíacos (taquicardia), aumento do fluxo sanguíneo e da pressão arterial, vasoconstrição para vários órgãos e vasodilatação muscular permitindo maior fluxo de sangue pelos músculos, diminuição da resposta digestória geral com menor fluxo de sangue para esta área e aumento da liberação de hormônios para ativação do metabolismo energético para fornecimento de ATP. Este conjunto de modificações vegetativas adapta o organismo para a realização da resposta de exercício.

O jejum é também caracterizado como uma condição de estresse simpático, onde ocorre a liberação dos hormônios hiperglicemiantes (cortisol, glucagon, hormônio do crescimento, adrenalina) e um quadro metabólico de catabolismo para fornecimento de ATP para a célula.

Na situação de ingestão alimentar, ao contrário, tem-se ativação parassimpática, provocando aumento da secreção de sucos digestivos, motilidade intestinal e secreção de insulina.

Podemos considerar o sistema neurovegetativo simpático como modulador de funções celulares com mobilização das reservas de metabólitos energéticos, produção e utilização de ATP gerando trabalho e produzindo calor. Por sua vez, o sistema neurovegetativo parassimpático estimula a sensação de fome e, após a resposta voluntária de ingestão alimentar, este sistema estimula o processamento do alimento ingerido e o seu armazenamento, repondo as reservas energéticas para posterior utilização.

Estímulos estressantes por período de tempo prolongado e de intensidade muito elevada, no entanto, podem determinar situações de desequilíbrio, falhas nos mecanismos de adaptação homeostáticos, resultando em falência adaptativa e levando o indivíduo à situação de "estafa" ou "esgotamento" físico e mental. Observa-se, por exemplo, que constantes estimulações simpáticas, resultando em elevada e constante secreção de corticóides e, estes, por sua vez, agindo sobre o trato digestório e estimulando a secreção de ácido clorídrico, podem resultar em alterações gástricas que podem culminar em processos inflamatórios e ulcerativos. Os corticóides, além do efeito direto sobre o metabolismo energético, têm papel importante de inibir a resposta inflamatória. No entanto, secreção prolongada de cortisol resulta no comprometimento da resposta imunológica, pois atua no núcleo das células, retardando a multiplicação celular, e isso impede a expansão clonal leucocitária. Assim, o que se verifica é que um órgão ou sistema modifica-se drasticamente em resposta ao estresse, de início apenas com alterações funcionais e depois com lesões também anatômicas.

Nos últimos 30 anos tem-se estudado a relação entre o sistema nervoso, em especial o neurovegetativo, o sistema endócrino, ressaltando o controle neuroendócrino exercido pelo hipotálamo, e o sistema imunológico sobre as funções fisiológicas do organismo. Verifica-se que diversas conexões entre o cérebro e o sistema imunológico estão presentes. Células do sistema imunológico atuam sobre as células nervosas e reagem a mensageiros químicos, estabelecendo comunicação entre os dois sistemas. Esse conjunto de descobertas associando mecanismos fisiológicos, estudos clínicos de doenças, respostas endócrinas e imunológicas determinou o surgimento de uma área de estudo muito abrangente e nova que é a **psiconeuroendocrinoimunologia** (Figura 19.13). Nota-se que o sistema imunológico pode comunicar-

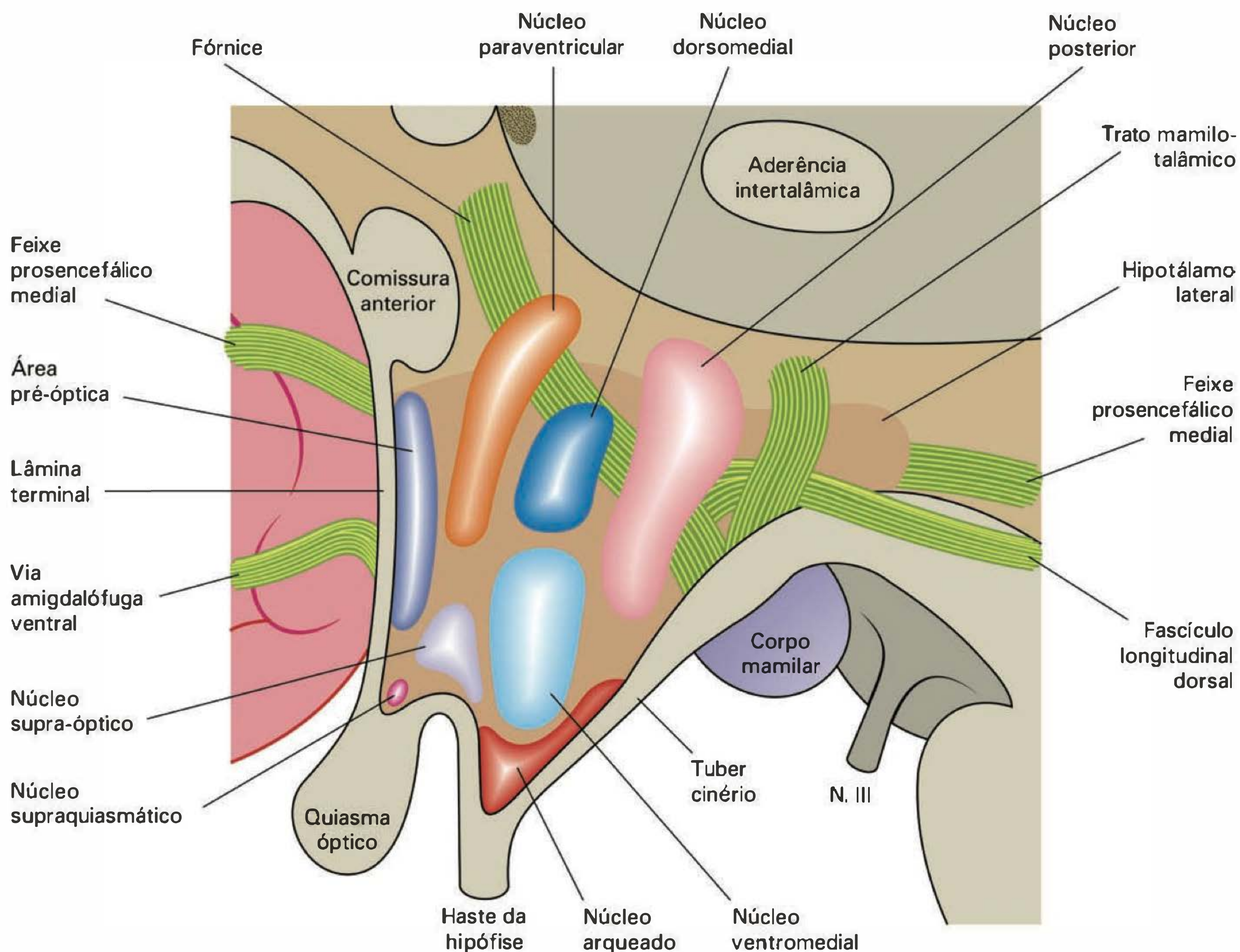


Fig. 19.11 Núcleos hipotalâmicos. (Modificado de Lent R. *Cem bilhões de neurônios*. São Paulo: Atheneu, 2004, p. 488, Fig. 15.2.)

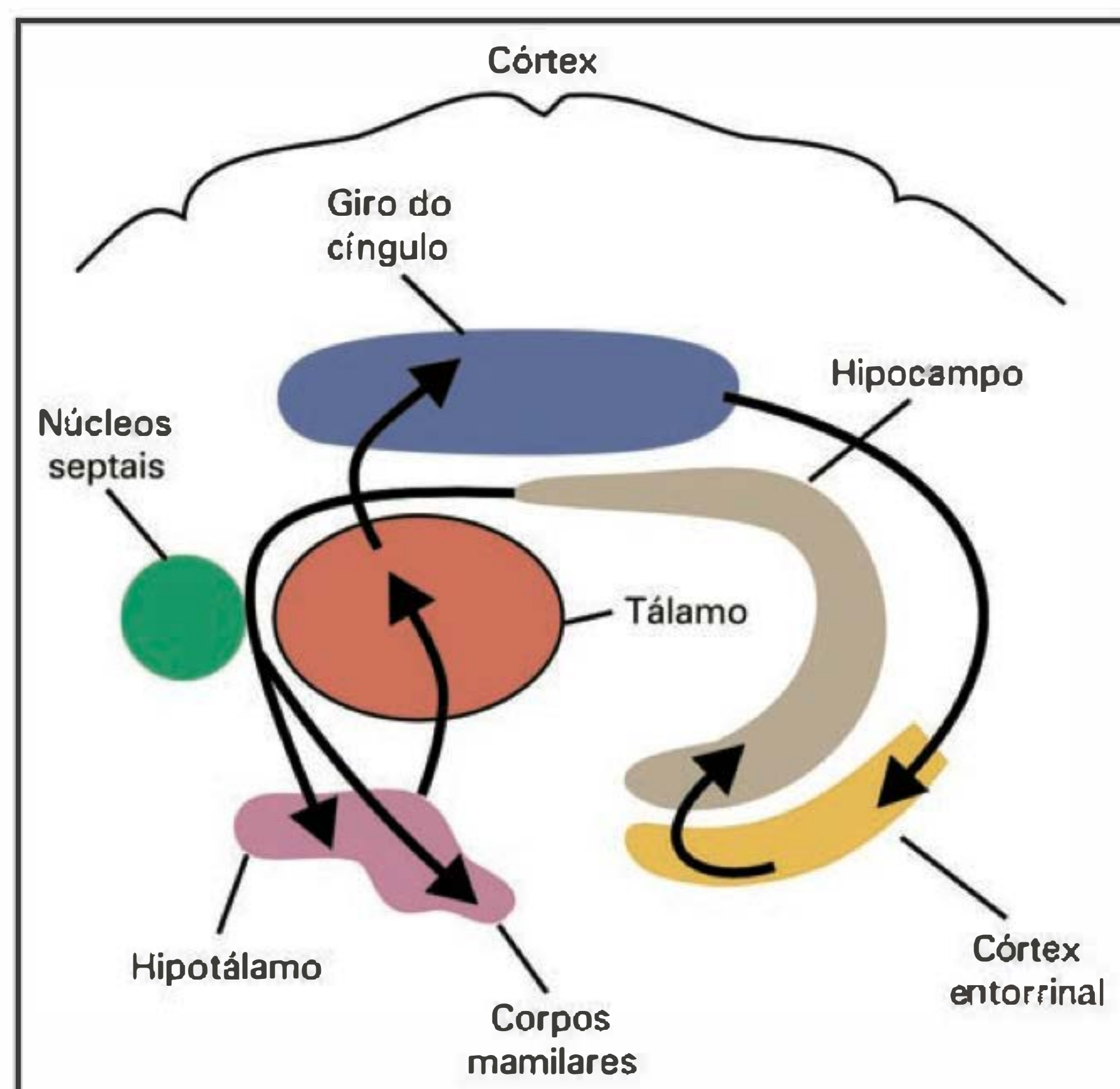


Fig. 19.12 Circuito de Papez. (Modificado de Berne, Levi *et al.* *Fisiologia*. 5.^a edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2004, p. 228, Fig. 11.8.)

Tabela 19.2 Atividades das divisões simpática e parassimpática do SNA

Efetor Visceral	Efeitos da Estimulação Simpática (Receptores Adrenérgicos α ou β, Exceto como Notado)*	Efeito da Estimulação Parassimpática (Receptores Muscarínicos para a ACh)
Glândulas		
Medula adrenal	Secreção de adrenalina e noradrenalina (receptores nicotínicos para a ACh).	Nenhum efeito conhecido.
Lacrimais (lágrimas)	Secreção moderada de lágrimas (α)	Secreção de lágrimas.
Pâncreas	Inibe a secreção de enzimas digestórias e do hormônio insulina (α_2) e promove a secreção do hormônio glucagon (β_2).	Secreção das enzimas digestórias e do hormônio insulina.
Hipófise posterior	Secreção do hormônio antidiurético (ADH) (β_1).	Nenhum efeito conhecido.
Sudoríparas	Aumentam a sudorese na maior parte do corpo (receptores muscarínicos para a ACh); sudorese nas palmas das mãos e nas solas dos pés (α_1).	Nenhum efeito conhecido.
Tecido adiposo[†]		
	Lipólise (degradação dos triglicerídeos e ácidos graxos e glicerol) (β_1); liberação dos ácidos graxos para o sangue (β_1 e β_2).	Nenhum efeito conhecido.
Fígado[†]		
	Glicogenólise (conversão do glicogênio em glicose); gliconeogênese (conversão de não-carboidratos em glicose); diminuição da secreção de bile (α e β_2).	Síntese de glicogênio; aumento da secreção biliar.
Rim, células justaglomerulares[†]		
	Secreção de renina (β_1).	Nenhum efeito conhecido.
Músculo cardíaco (coração)		
	Aumento da frequência e da força de contração dos átrios e ventrículos (β_1).	Diminuição da frequência cardíaca; redução da força da contração atrial.
Músculo liso		
Íris, músculo radial	Contração → dilatação pupilar (α_1).	Nenhum efeito conhecido.
Íris, músculo circular	Nenhum efeito conhecido.	Contração → constrição pupilar.
Músculo ciliar do olho	Relaxamento para visão a distância (β_2).	Contração para visão de perto.
Pulmões, músculo brônquico	Relaxamento → dilatação das vias respiratórias (β_2).	Contração → constrição das vias respiratórias.
Vesícula biliar e vias biliares	Relaxamento (β_2).	Contração → maior liberação de bile para o intestino delgado.
Estômago e intestino	Redução da motilidade e do tônus (α_1 , α_2 e β_2); contração dos esfíncteres (α_1).	Aumento da motilidade do tônus; relaxamento dos esfíncteres.
Baço	Contração e descarga do sangue armazenado na circulação geral (α_1).	Nenhum efeito conhecido.
Ureter	Aumenta a motilidade (α_1).	Aumenta a motilidade (?).
Bexiga urinária	Relaxamento da parede muscular (β_2); contração do esfíncter (α_1).	Contração da parede muscular; relaxamento do esfíncter.
Útero	Inibe as contrações na mulher não-grávida (β_2); na grávida, promove contrações (α_1).	Efeito mínimo.
Órgãos sexuais	Nos homens: contração do músculo liso do ducto (vaso) deferente, das vesículas seminais e da próstata → ejaculação do sêmen (α_1).	Vasodilatação; ereção do clitóris (mulheres) e do pênis (homens).

(continua)

Tabela 19.2 Atividades das divisões simpática e parassimpática do SNA (continuação)

Efetor Visceral	Efeitos da Estimulação Simpática (Receptores Adrenérgicos α ou β , Exceto como Notado)*	Efeito da Estimulação Parassimpática (Receptores Muscarínicos para a ACh)
Folículos pilosos, músculo eretor dos pêlos	Contração → ereção dos pêlos (α_1).	Nenhum efeito conhecido.
Músculo liso vascular, arteríolas, glândulas salivares	Vasoconstrição, que diminui a secreção (β_2).	Vasodilatação, o que aumenta a secreção de K^+ e de água.
Arteríolas, glândulas gástricas	Vasoconstrição, que diminui a secreção (α_1).	Secreção de suco gástrico.
Arteríolas, glândulas intestinais	Vasoconstrição, que diminui a secreção (α_1).	Secreção de suco intestinal.
Arteríolas, coração	Relaxamento → vasodilatação (β_2).	Contração → vasoconstrição.
Arteríolas, pele e mucosas	Contração → vasoconstrição (α_1).	Vasodilatação, que pode não ter significado fisiológico.
Arteríolas, músculo esquelético	Contração → vasoconstrição (α_1); relaxamento → vasodilatação (β_2).	Nenhum efeito conhecido.
Arteríolas, vísceras abdominais	Contração → vasoconstrição (α_1 , β_2).	Nenhum efeito conhecido.
Arteríolas, encéfalo	Contração ligeira → vasoconstrição (α_1).	Nenhum efeito conhecido.
Arteríolas, rim	Constrição dos vasos sanguíneos → diminui o volume urinário (β_2).	Nenhum efeito conhecido.
Veias sistêmicas	Contração → constrição (α_1); relaxamento → dilatação (β_2).	Nenhum efeito conhecido.

*São listadas as subcategorias dos receptores α e β , quando conhecidas.
†Agrupados com as glândulas porque liberam substâncias para o sangue.

se com o hipotálamo e com o sistema endócrino por meio de imunotransmissores (linfocinas, timosinas). Células do sistema imunológico (células B, produtoras de anticorpos, e linfócitos T) apresentam sítios receptores para neurotransmissores, hormônios e imunotransmissores. Observa-se ainda que peptídeos opióides, hormônio adrenocorticotrófico e hormônio estimulante da tireóide podem funcionar em circuitos imunomodulatórios neuroendócrinos. A timosina pode servir como imunotransmissor, modulando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, isto é, o sistema HAA.

Durante uma situação de estresse mais intenso e com conotação psicológica desfavorável, como, por exemplo, a morte de um ente querido, há uma sequência de estímulos. O estímulo provocador da emoção faz com que áreas do sistema límbico (amígdala e giro do cíngulo) ativem o hipotálamo e este o sistema neurovegetativo. Tem-se, como resultado, uma resposta neurovegetativa ampla e a potencialização do sistema HAA, resultando em alterações no sistema imune com diminuição na atividade de linfócitos T e, portanto, comprometimento fisiológico

e imunológico, tornando o indivíduo mais susceptível a doenças.

MANIFESTAÇÕES VEGETATIVAS

Os sistemas neurovegetativos controlam todas as funções viscerais. Este controle pode ser mais restritamente nervoso, exercido pelas vias neurovegetativas, ou nervoso e endócrino, isto é, neuroendócrino, em que, além do controle neurovegetativo, tem-se o controle feito por hormônios das glândulas endócrinas que serão também estimuladas direta ou indiretamente pelo estímulo gerador da resposta vegetativa visceral. Vários mecanismos fisiológicos e comportamentais se enquadram nesta categoria, apresentando controle neuroendócrino (Figura 19.14).

Alerta

O alerta é uma condição fisiológica em que o indivíduo passa do repouso para uma maior atenção ao meio

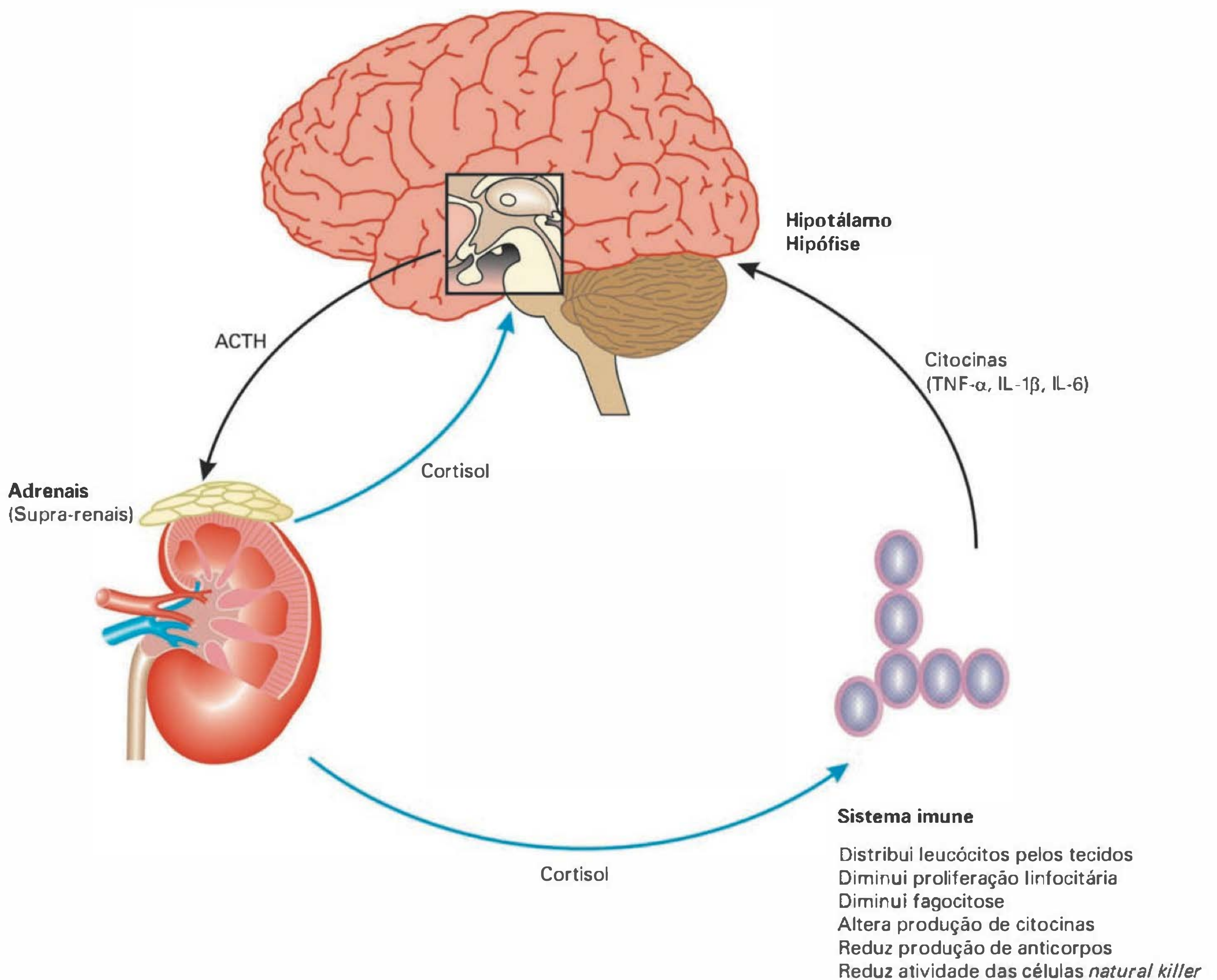


Fig. 19.13 Sistema hipotalâmico-hipofisário-adrenal e sistema imunológico. (Modificado de Bauer ME. Estresse. *Revista Ciência Hoje* 2002;30(179):22.)

ambiente. Nesta condição, observa-se alteração de várias funções vegetativas, tais como: aumento do diâmetro pupilar, para facilitar a visualização ao redor; aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e respiratória; aumento da quantidade de glicose e hormônios hiperglicemiantes no plasma, em especial cortisol e hormônio do crescimento, para promover maior aporte de sangue e do substrato energético glicose para o cérebro e tecidos-alvo; aumento da sudorese palmar e plantar, para aumentar o atrito entre o chão e os membros, auxiliando no deslocamento do indivíduo. As conexões nervosas associadas a esse comportamento incluem a formação reticular ascendente, que estimula o hipotálamo e este as conexões descendentes para ativar eferências vegetativas simpáticas, resultando em modificações vegetativas adequadas.

Sono

O **sono** é uma condição em que o sistema nervoso tem participação ativa, determinando excitação de algumas vias nervosas e inibição de outras, favorecendo as fases que compõem o ciclo do sono. Esta regulação é muito complexa, envolvendo muitas áreas encefálicas, inclusive o hipotálamo. Durante o sono, observa-se quietude motora com poucos movimentos, mas não total imobilidade, perda do equilíbrio postural e várias manifestações vegetativas. Verifica-se miose (pupila com pequeno diâmetro de abertura, apesar do escuro), pois vias parassimpáticas estão ativadas para esta área. Durante praticamente todo o ciclo do sono nota-se baixa sudorese palmar e plantar, diminuição da frequência cardíaca e respiratória. Porém, durante os sonhos (fase de sono paradoxal) podem ocorrer ativa-

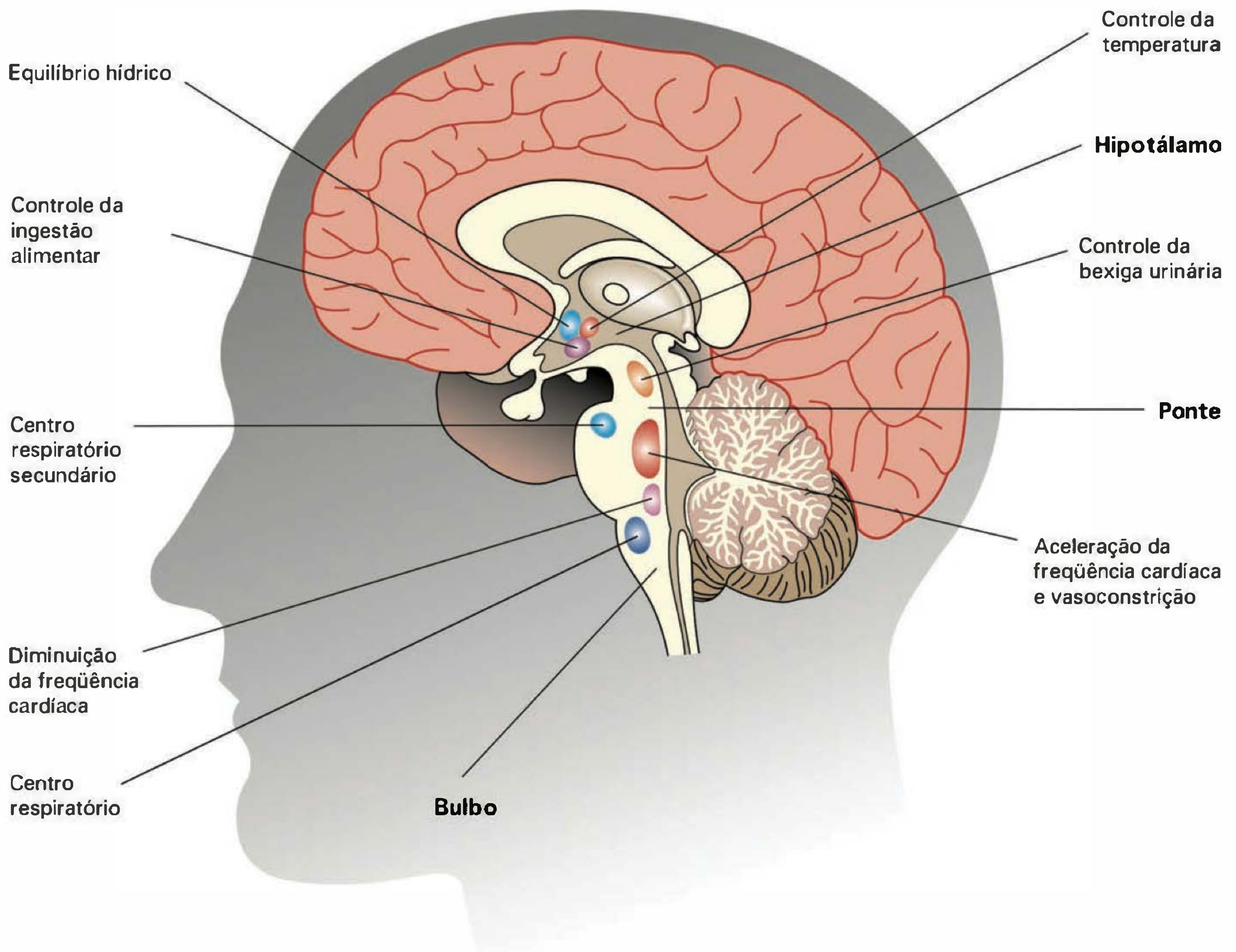


Fig. 19.14 Estruturas do sistema nervoso central que controlam comportamentos neurovegetativos. (Modificado de Dee Unglaub Silverthorn. *Human Physiology: an integrated approach*. 2nd ed. Prentice Hall, 2001, p. 329, fig. 11.2.)

ções dessas manifestações vegetativas, podendo inclusive ultrapassar valores médios normais em situações de pesadelos. Observa-se a atividade do sistema renal diminuída, e sensível diminuição nas secreções digestórias com poucas modificações na motilidade geral do trato gastrointestinal; a secreção de hormônio do crescimento é aumentada e pequena elevação da glicemia se estabelece.

Locomoção e equilíbrio

Ajustes vegetativos são importantes durante a locomoção e manutenção do equilíbrio para permitir deslocamento motor adequado. Estabelece-se aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e respiratória, com aumento da ventilação, vasoconstrição periférica e vasodilatação para musculatura. Estas alterações serão mais intensas quanto maior for o trabalho motor, favorecendo maior fornecimento de oxigênio e substratos energéticos para a musculatura, permitindo trabalho muscular adequado.

Comportamento agressivo/defensivo

O ser humano, da mesma forma que outros animais, apresenta comportamento agressivo e/ou predatório visando à proteção própria ou da espécie. Estes comportamentos são evidenciados por ataque, luta e fuga. Por outro lado, pode-se verificar que emoções, tais como raiva ou ira, também geram respostas comportamentais agressivas. As manifestações vegetativas estabelecidas nestas situações variam no grau de intensidade, mas o padrão geral é sempre muito semelhante ao de uma estimulação simpática padrão, isto é, midríase, sudorese palmar e plantar, aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e respiratória, vasoconstrição periférica, vasodilatação na musculatura esquelética estriada, secreção de hormônios hiperglicemiantes, aumento da glicemia e substratos energéticos na corrente sanguínea, diminuição da motilidade e das secreções digestórias.

Comportamento de ingestão alimentar

No período pré-alimentar ocorre uma predominante ativação parassimpática causando o estado de fome. Após a ingestão de alimentos propriamente dita, verifica-se uma intensificação de estímulos nervosos para a digestão do alimento ingerido. Áreas hipotalâmicas envolvidas neste controle são os núcleos paraventricular do hipotálamo e a área hipotalâmica lateral que, com conexões para o tronco cerebral, ativam vias eferentes parassimpáticas. Pouco antes da ingestão do alimento, a visão e o odor dele induzem uma fase denominada pré-prandial que é caracterizada pelo aumento da salivação, favorecendo a mastigação, o aumento da secreção de sucos digestórios e conseqüente aumento na motilidade gástrica. Além disso, observa-se aumento da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans do pâncreas. Essas alterações vegetativas visam ao preparo do trato gastrintestinal para o recebimento do alimento, isto é, a condução da digestão propriamente dita e a absorção dos substratos energéticos. Estes, uma vez na corrente sanguínea, serão utilizados pelas células, sendo parte desses substratos armazenada. A insulina liberada aumenta a captação de glicose pelos tecidos, alimentando temporariamente a célula e gerando sensação temporária de saciedade. Após certo tempo, a quantidade de glicose celular e circulante diminui, gerando estímulos centrais para nova ativação de fome. Se não houver ingestão de alimento, estabelece-se o quadro de jejum em que a ativação parassimpática passa a ser substituída por ativação simpática. Após a ingestão de alimentos, os substratos energéticos são fornecidos para as células e estímulos periféricos favorecem a ativação de vias hipotalâmicas para determinar a sensação de **saciedade**. Esta é desencadeada primeiramente por uma distensão gástrica e mais tardiamente com o aumento da atividade simpática. As áreas hipotalâmicas envolvidas nesse mecanismo são: o núcleo ventromedial, o núcleo dorsomedial e o núcleo arqueado. Um dos mecanismos que participa da ativação do fenômeno de saciedade e bloqueio da fome é uma substância denominada **leptina**, que é produzida no tecido adiposo durante o armazenamento de lipídeos. A leptina foi identificada em 1994. Este hormônio age nos núcleos hipotalâmicos mencionados, reduzindo a fome por inibição do neuropeptídeo Y (NPY), que é um dos neuropeptídeos estimuladores das vias descendentes que ativam os eferentes parassimpáticos para gerar a sensação de fome. Pela ação da leptina tem-se: inibição da síntese de NPY no núcleo arqueado do hipotálamo, inibição da liberação de NPY do núcleo paraventricular do hipotálamo e ativação do núcleo ventromedial ativando as vias descendentes que geram a sensação de saciedade. As sensações de fome ou saciedade fisiológicas são desencadeadas por estímulos neurovegetativos, mas não está totalmente esclarecido como ocorre a ativação das áreas hipotalâmicas envolvidas. Algumas hipóteses foram lançadas há mais de cinco décadas: a hipótese ou **teoria glicostática de Mayer (1955)** e a **teoria lipostática de Kennedy (1953)**. Estas teorias baseiam-se na quantidade de glicose circulante ou de lipídeos armazenados, respectivamente. Hoje se tem muito claro que a quantidade de glicose circulante somente não é fator determinante de ativação de fome. Por exemplo, o indivíduo portador de dia-

betes melito, que apresenta hiperglicemia, é hiperfágico, pois a ausência de glicose nas células é que vai desencadear a sensação de fome neurovegetativa e não a quantidade aumentada de glicose no sangue. A teoria lipostática, que por muitos anos não foi muito explorada, hoje é a mais aceita para explicar os mecanismos que levam à sensação de fome e saciedade. Essa teoria baseia-se na quantidade de gordura armazenada no tecido adiposo e na produção de substâncias que ativam o hipotálamo, dando a sensação de fome, quando estão em baixa concentração, ou de saciedade, quando em alta concentração na corrente sanguínea. Uma das substâncias que corroboram essa teoria é a leptina. O papel da leptina é muito claro em animais como o rato, por exemplo, porém, em humanos, os mecanismos envolvidos são bem mais complexos. O comportamento de ingestão de alimentos é um ato voluntário que pode ser modificado pelo indivíduo, mas também pode ser influenciado por outras áreas do sistema nervoso central, resultando na gula, vontade de ingestão específica para algum alimento (apetite) e perda de apetite. Estruturas nervosas envolvidas nesse comportamento estão localizadas no sistema límbico, ressaltando-se os **núcleos amigdalóides, hipocampo e fórnice**. Os mecanismos exatos que envolvem essas estruturas ainda não estão bem estabelecidos, mas por conexões com o hipotálamo podem ocorrer modificações na resposta de fome ou saciedade.

Comportamento de ingestão de líquidos

O comportamento de ingestão de líquidos envolve vários mecanismos neurovegetativos e endócrinos, favorecendo a correção de íons e água no plasma e no meio intracelular, envolvendo os sistemas cardiovascular e renal, além de algumas glândulas endócrinas como hipófise e adrenal. Pela ativação desses mecanismos tem-se, como resposta neurovegetativa, a sensação de sede, que resulta no comportamento voluntário da ingestão de água, corrigindo o volume líquido no organismo. Numa situação de aumento da **osmolaridade**, isto é, diminuição da quantidade de água e aumento de soluto, a osmolaridade aumentada será "percebida" por **osmorreceptores centrais** localizados próximo dos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo. Esses osmorreceptores ativam os neurônios magnocelulares do núcleo paraventricular a sintetizar o hormônio vasopressina (hormônio antidiurético, ADH), que será transportado para o terminal axonal e liberado pela neuro-hipófise para a corrente sanguínea e que, nos túbulos distais e coletores do rim, induzirá a reabsorção de água, corrigindo a volemia. Como resultado desses e de outros mecanismos têm-se reposição de sódio, reposição de água, correção da osmolaridade e da pressão arterial. Ainda devido à alteração da osmolaridade, os osmorreceptores ativados no hipotálamo vão estimular também neurônios no núcleo hipotalâmico anterior e deste para o posterior que, por ativação de vias descendentes para o tronco cerebral e medula espinal, vão estimular eferentes neurovegetativos simpáticos que diminuirão a secreção salivar, determinando a sensação de boca seca, cujo resultado é a sensação de sede, isto é, a dipsia, induzindo o indivíduo a beber água. Pequena quantidade de água ingerida faz com que a sensação de sede cesse imediatamente, pois a presença de água na boca

ativa mecanismos aferentes sensoriais que dão a sensação de frescor, mas bloquearão por tempo curto a sensação de sede; no tempo, o mecanismo de reabsorção de água pelos rins e a quantidade de água ingerida associados resultam na correção da perda hídrica.

Controle da temperatura corpórea

O controle da temperatura corpórea tem como área central o núcleo hipotalâmico anterior, que é considerado um termostato orgânico, sendo o responsável pelas correções da temperatura do organismo. Em situação de clima quente, a tendência do corpo é ser aquecido pela temperatura externa. Receptores na pele sensíveis ao aumento de temperatura são ativados e as vias sensoriais aferentes conduzirão esta informação até o hipotálamo anterior, que permitirá ativação de mecanismos de vasodilatação cutânea e sudorese para favorecer a perda de calor pela pele. Ao contrário, quando a temperatura ambiente é diminuída em relação à temperatura corpórea, receptores periféricos são ativados pela informação de clima frio e este estímulo é conduzido ao hipotálamo anterior. Conexões do hipotálamo anterior para o posterior ativam vias descendentes que vão ativar vias simpáticas que determinarão vasoconstrição periférica, aumento de glicemia e consumo de glicose para produção de calor. Ocorrem ainda aumento da produção de calor, tremor, piloereção e liberação de TRH (hormônio liberador de tireotrofina) que, na adeno-hipófise, estimula a liberação de hormônio tireotrófico. Este hormônio, na tireóide, estimula a produção e liberação de tiroxina e triiodotironina que, por sua vez, na célula-alvo, aumentarão a atividade e concentração de enzimas glicolíticas, favorecendo a produção de ATP e, como resultado, a produção de calor. No caso de agressão do organismo por bactérias, agentes injuriantes ou pirogênicos, tem-se como resultado aumento da temperatura hipotalâmica, no termostato do hipotálamo anterior. Este, por sua vez, vai determinar aumento da produção de calor, pois o estímulo de temperatura aumentada equivaleria a um estímulo externo de temperatura ambiente fria. Assim, a produção de calor é ativada e se estabelece um aumento de temperatura corpórea que caracteriza a febre.

Controle da respiração

O controle da respiração é feito por áreas específicas no tronco cerebral, onde concentrações de oxigênio, CO_2 e H^+ são estímulos diretos para aumento ou diminuição da frequência respiratória. Entretanto, tanto os movimentos mecânicos exercidos pelos músculos esqueléticos da caixa torácica como a ativação simpática e parassimpática auxiliam no aumento ou diminuição da entrada de ar nos pulmões, dilatação ou constrição brônquica e secreções mucóides das vias respiratórias para a filtração do ar e proteção do epitélio alveolar.

Controle da circulação sanguínea

A circulação sanguínea e a função cardíaca são moduladas pelos sistemas neurovegetativo e endócrino. Além desses controles, tem-se a participação de mecanorreceptores, os barorreceptores, para correção da pressão arterial. Pela ati-

vação vegetativa podemos ter aumento ou diminuição da frequência dos batimentos cardíacos e do fluxo sanguíneo, dilatação ou constrição dos vasos sanguíneos, resultando em aumento ou diminuição da pressão arterial. Além dos neurotransmissores colinérgicos e adrenérgicos, outras substâncias corroboram este controle, sendo elas a bradicinina, o óxido nítrico e a endotelina, para a circulação coronariana, angiotensina II e vasopressina, para a circulação renal, e gastrina e colecistoquinina, para a circulação no sistema digestório.

Controle da digestão

Como descrito anteriormente, as respostas de fome e saciedade são determinadas por mecanismos nervosos e endócrinos, resultando no comportamento de ingerir e parar de ingerir alimentos. Após esse comportamento voluntário, descrito pelas etapas de introdução do alimento na boca, mastigação e deglutição, têm início processos vegetativos para permitir a digestão dos alimentos deglutidos. As secreções digestórias e a motilidade do trato gastrointestinal são controladas por estímulos nervosos (peristaltismo reflexo), vegetativos (secreções ativadas pelo neurovegetativo parassimpático) e endócrinos (hormônios gastrintestinas). Além do papel simpático e parassimpático no sistema digestório, o sistema neurovegetativo entérico é de fundamental importância nesse controle.

Controle do sistema renal e da micção

A formação da urina pelos rins apresenta mecanismos complexos de filtração do sangue, absorção e reabsorção de íons e água nos túbulos renais e a formação da urina final que é acumulada na bexiga. Para a formação da urina, os sistemas neurovegetativos simpático e parassimpático terão influência na filtração glomerular devido à vasoconstrição ou vasodilatação das arteríolas renais. No entanto, o papel do sistema neurovegetativo é de fundamental importância no controle da micção. Com o passar do tempo, vai ocorrendo o enchimento da bexiga e, em consequência, o estiramento da musculatura da parede, que resulta na ativação de mecanorreceptores que, por atividade reflexa, ativam as eferências parassimpáticas vagais, estimulando o relaxamento da musculatura lisa e do esfíncter interno, favorecendo o estímulo de micção que ocorrerá pelo relaxamento voluntário do esfíncter externo. A atividade simpática, nesse processo, no entanto, não está ainda bem esclarecida.

Controle sexual

Para o controle vegetativo do comportamento sexual existem estímulos neurovegetativos e hormonais. Estímulos parassimpáticos nos corpos cavernosos favorecem a vasodilatação peniana e, na vagina, resultam no ingurgitamento do clitóris e dos pequenos lábios. Estímulos simpáticos determinam a ejaculação pela contração das vesículas seminais, próstata, epidídimos e canais deferentes; na mulher, estímulos simpáticos resultam no aumento das secreções mucóides para lubrificação do canal vaginal. No final da ejaculação, estímulos simpáticos desfavorecem a ereção pela vasoconstrição dos corpos cavernosos. Além do con-

trole nervoso, há a participação de estímulos hormonais e respiratórios favorecendo o ato de copulação.

Os mecanismos neuroendócrinos descritos ilustram a ampla integração entre os sistemas nervoso e endócrino e os outros sistemas do organismo. Muitos mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos, necessitando, portanto, de amplos estudos para detalhar todas as vias e mediadores químicos envolvidos em cada um desses controles ou comportamentos fisiológicos.

LEITURA ADICIONAL

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.
2. Meneses MS. *Neuroanatomia aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
4. Timo-Iaria C. Fisiologia do sistema nervoso. In: Aires MM. *Fisiologia básica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985.

C A P Í T U L O 20

BASES NEURAIS DOS COMPORTAMENTOS MOTIVADOS E DAS EMOÇÕES

Newton Sabino Canteras

Expressão e experiência emocional

O hipotálamo e a “homeostasia” comportamental

Ingestão hídrica

Comportamento alimentar

Comportamento de defesa

Comportamento reprodutor

A amígdala e a interface entre cognição e emoção

O núcleo acumbens e a interface entre motivação e ação

EXPRESSÃO E EXPERIÊNCIA EMOCIONAL

Tradicionalmente, fazemos a distinção entre a expressão e a experiência emocional. A experiência emocional refere-se a estados subjetivos, frutos da introspecção consciente. Por outro lado, a expressão emocional pode ser medida objetivamente, e envolve respostas comportamentais, bem como alterações endócrinas e autonômicas. Assim, como esperado, muito mais é conhecido sobre os substratos neurais da expressão emocional do que os da experiência emocional.

No final do século 19, era sabido que a expressão emocional não dependia do córtex cerebral, sendo que Goltz havia demonstrado que o estado comportamental de ira podia ser plenamente expresso após a ablação cirúrgica do manto cortical. Em cães, mesmo estímulos triviais podem evocar comportamento de ataque, sendo que parecem estar reagindo a uma situação profundamente ameaçadora. Cannon e Britton denominaram este quadro de hiperexcitabilidade dos animais decorticados “ira fictícia”. Bard, que na ocasião trabalhava no laboratório de Cannon, localizou as regiões subcorticais necessárias para a expressão da “ira fictícia”. Numa série de 46 experimentos com transecções seriadas do encéfalo de gatos, Bard então demonstrou que a região criticamente envolvida na geração do quadro de “ira fictícia” estava localizada na metade caudal do hipotálamo. Estes achados foram na época integrados aos estudos de Karplus e Kreidl, que haviam demonstrado que estimulações elétricas do hipotálamo eram capazes de produzir

uma excitação simpática comparável àquela vista nos quadros de “ira fictícia”, e nesta época propuseram que a expressão emocional fosse mediada por descargas do hipotálamo.

Em 1937, James Papez, inspirado no trabalho de Cannon e Bard, sugeriu que um circuito interligando o hipocampo, os corpos mamilares, os núcleos talâmicos anteriores e o giro do cíngulo formariam o substrato neural para a expressão e a experiência emocional. No mesmo ano em que Papez publicou a sua teoria, Klüver e Bucy reportaram um quadro comportamental dramático após a ablação do lobo temporal em macacos. Desta forma, macacos inicialmente selvagens, após essas lesões, ficavam bastante dóceis, apresentavam um quadro de hipersexualidade e levavam toda a sorte de objetos para a boca, inclusive aqueles ameaçadores, como serpentes. Na ocasião, Klüver e Bucy sugeriram como responsável por esta síndrome (também conhecida com o nome de síndrome de Klüver-Bucy) a destruição do hipocampo, tido como um dos componentes corticais do circuito de Papez. Todavia, hoje sabemos que a destruição da amígdala, e não do hipocampo, é a responsável por esta síndrome.

As hipóteses de Papez, o trabalho de Klüver e Bucy, bem como diversas observações clínicas levaram Paul MacLean, em 1952, a sugerir que uma ampla região do córtex cerebral, composta pelos giros órbito-frontal, do cíngulo e parahipocampal, que, em conjunto, compõem o que fora denominado por Broca “o grande lobo límbico”, associados aos diversos sítios subcorticais interligados com estas regiões, em especial a amígdala, o septum e o hipotálamo, estaria envolvida na elaboração da experiência e da expressão emocional. Para se referir a este complexo de estruturas, MacLean propôs o termo “Sistema Límbico”. Atualmente está claro que este sistema interage essencialmente com todos os sistemas funcionais do cérebro, sendo, dessa forma, praticamente impossível definirmos com exatidão quais seriam os seus limites.

Como esquematizado na Figura 20.1, o hipotálamo ocupa uma posição central no Sistema Límbico, fornecendo um elo de ligação entre as estruturas límbicas telencefá-

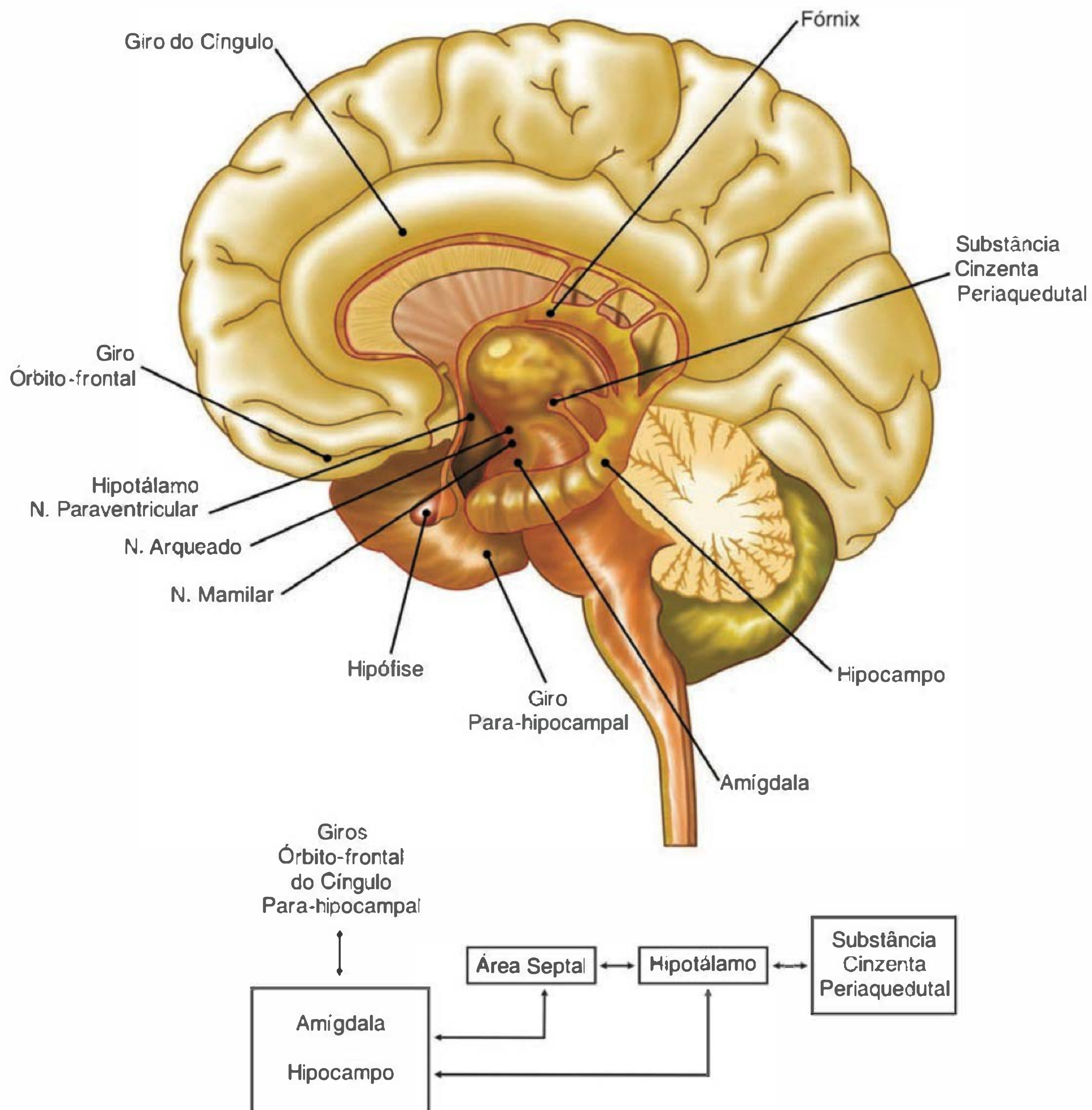


Fig. 20.1 Esquema ilustrando as relações anatômicas dos principais sítios neurais que formam o sistema límbico.

licas (a saber: os giros órbito-frontal, do cíngulo e para-hipocampal, o hipocampo, a amígdala e a área septal) e os sítios límbicos mesencefálicos, em especial a substância cinzenta periaquedutal.

De modo geral, poderíamos dizer que as estruturas límbicas telencefálicas têm um papel modulador nos sítios hipotalâmicos e mesencefálicos límbicos. Sendo que o hipotálamo desempenha um papel fundamental para orquestrar diversos ajustes homeostáticos e comportamentais relacionados com respostas vitais para a manutenção da espécie ou do indivíduo; enquanto as estruturas límbicas mesencefálicas estão mais diretamente relacionadas à execução das respostas vegetativas e comportamentais específicas.

Por outro lado, é plausível pensarmos que o hipotálamo e o pólo límbico mesencefálico possam também influenciar as estruturas límbicas telencefálicas, e desta forma modular a elaboração cognitiva das diversas emoções. Neste contexto é interessante lembrarmos a teoria das emoções de

William James e Karl Lange, do início do século 20, que propunha que a experiência consciente daquilo que chamamos emoção ocorre depois que o córtex recebe sinais sobre as mudanças do estado fisiológico do indivíduo. Baseado nesta teoria, nos anos 60, demonstrou-se que o córtex cerebral cria a resposta cognitiva às informações do meio interno do indivíduo, levando em conta a sua expectativa e o seu contexto social. Esta hipótese pode ser comprovada a partir da administração de norepinefrina a dois grupos de voluntários, sendo que somente um dos grupos fora informado a respeito dos efeitos da droga. Estes grupos foram expostos a situações agradáveis e desagradáveis. Interessantemente, o grupo de pessoas que fora informado sobre os efeitos da droga exibiu menos raiva ou euforia, atribuindo parte dos efeitos neurovegetativos à droga, enquanto os elementos do outro grupo experimental percebiam tais efeitos integralmente como parte da resposta emocional.

O HIPOTÁLAMO E A "HOMEOSTASIA" COMPORTAMENTAL

Diversas evidências clínicas e experimentais apontam o hipotálamo como responsável pela integração de diversas respostas endócrinas, autonômicas e comportamentais essenciais para a sobrevivência do indivíduo e da espécie.

Desta forma, o hipotálamo é uma peça fundamental no controle da homeostasia do meio interno, bem como está

criticamente envolvido no controle neural de comportamentos que garantem a preservação do indivíduo ou da espécie ("homeostasia" comportamental), e são, portanto, cercados de um alto teor emocional.

O hipotálamo está localizado acima da hipófise e ocupa a posição ventral do diencefalo ao redor do terceiro ventrículo. Pode ser dividido em três zonas longitudinais (periventricular, medial e lateral) e quatro regiões distintas no sentido rostrocaudal (pré-óptica, anterior, tuberal e mami-

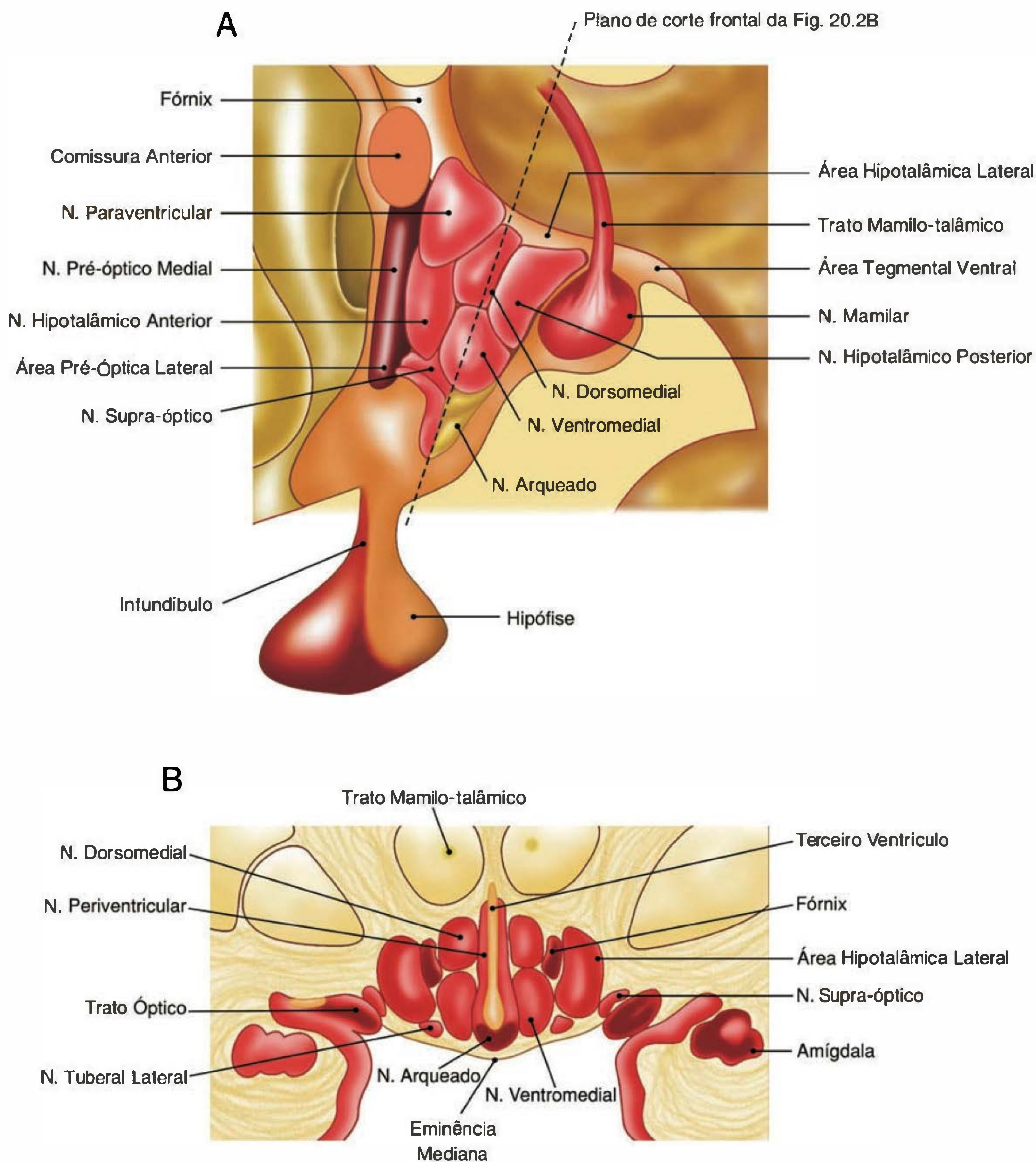


Fig. 20.2 (A) Vista lateral, mostrando a posição dos principais núcleos hipotalâmicos. **(B)** Vista de corte frontal (conforme indicado em **A**) ao nível tuberal do hipotálamo. (Modificado de Kupfermann I. Hypothalamus and limbic system: peptidergic neurons, homeostasis, and emotional behavior. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds.). *Principles of Neural Science*, 3rd ed. New York: Elsevier, p. 735-749, 1991.)

A zona periventricular do hipotálamo, que contém os núcleos periventricular, paraventricular e arqueado ilustrados na Figura 20.2, exerce um papel fundamental no controle do sistema endócrino, tanto através da secreção de hormônios que são liberados para a circulação sistêmica na neuro-hipófise, quanto pela secreção de hormônios reguladores liberados ao nível da eminência mediana, que controlam a síntese e a liberação hormonal na adeno-hipófise. Na zona periventricular, ainda encontramos grupos celulares diretamente envolvidos no controle de neurônios pré-ganglionares das divisões simpática e parassimpática.

A zona medial do hipotálamo, que contém os núcleos pré-óptico medial, anterior, ventromedial e dorsomedial ilustrados na Figura 20.2, por outro lado, recebe um grande contingente de aferências oriundas das regiões límbicas do telencéfalo, e está intimamente envolvida na organização de respostas comportamentais críticas para sobrevivência do indivíduo no meio em que habita (comportamento de defesa), bem como da espécie (comportamentos reprodutores).

A zona lateral do hipotálamo, localizada lateralmente às colunas do fórnix ilustradas na Figura 20.2, por sua vez, é composta por neurônios dispersos entre as fibras do fascículo prosencefálico medial. Do ponto de vista funcional, a zona lateral parece integrar respostas de alerta generalizado, particularmente evidentes quando da execução de comportamentos motivados.

A "homeostasia" comportamental é um paralelo que fazemos em relação ao conceito da **preservação** do meio interno, e se refere a uma série de respostas comportamentais que garantem a **preservação** do indivíduo ou da espécie, tais como a ingestão hídrica e os comportamentos alimentar, de defesa e reprodutor.

Ingestão hídrica

Há pelo menos quatro tipos de estímulos que podem fazer um indivíduo iniciar a procura por água, a saber: aumento

da tonicidade do plasma, hipovolemia, estímulos orofaríngeos (como boca seca) e fatores cognitivos. Embora quase nada possa ser dito ao certo sobre as vias neurais que integram a resposta de beber a estímulos orofaríngeos e cognitivos, muito se sabe acerca do comportamento de ingestão hídrica associado à hipovolemia.

A hipovolemia pode ser produzida experimentalmente através de uma hemorragia, que será acompanhada de uma série de respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais. É sabido que a hipovolemia leva a um aumento da secreção da renina pelo rim, uma enzima proteolítica que transforma o angiotensinogênio em angiotensina I, a qual é então hidrolisada em angiotensina II nos pulmões. A angiotensina II, por sua vez, induz a liberação de aldosterona no córtex da adrenal, atua na musculatura lisa dos vasos, promovendo vasoconstrição, e também tem um efeito fundamental no sistema nervoso central via órgão subfornicial (ver Figura 20.3). O **órgão subfornicial** é um dos sítios do sistema nervoso central onde a barreira hematoencefálica é pérvia. Além disso, possui uma grande quantidade de receptores para angiotensina II circulante. Através da ligação da angiotensina II nestes receptores é deflagrada uma série de respostas organizadas centralmente, tais como: liberação de vasopressina, ajustes pressóricos e sede.

Conforme ilustrado na Figura 20.3, grupos celulares da zona periventricular do hipotálamo, tais como os núcleos supra-óptico e paraventricular, envolvidos na secreção da vasopressina e no controle de neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo, são inervados diretamente por fibras oriundas do órgão subfornicial e, desta forma, parecem organizar as respostas neuroendócrinas e autonômicas relacionadas com a hipovolemia. A área pré-óptica medial, um outro setor diretamente inervado pelo órgão subfornicial, por sua vez, exerce um papel fundamental no controle do comportamento de ingestão hídrica; toda-

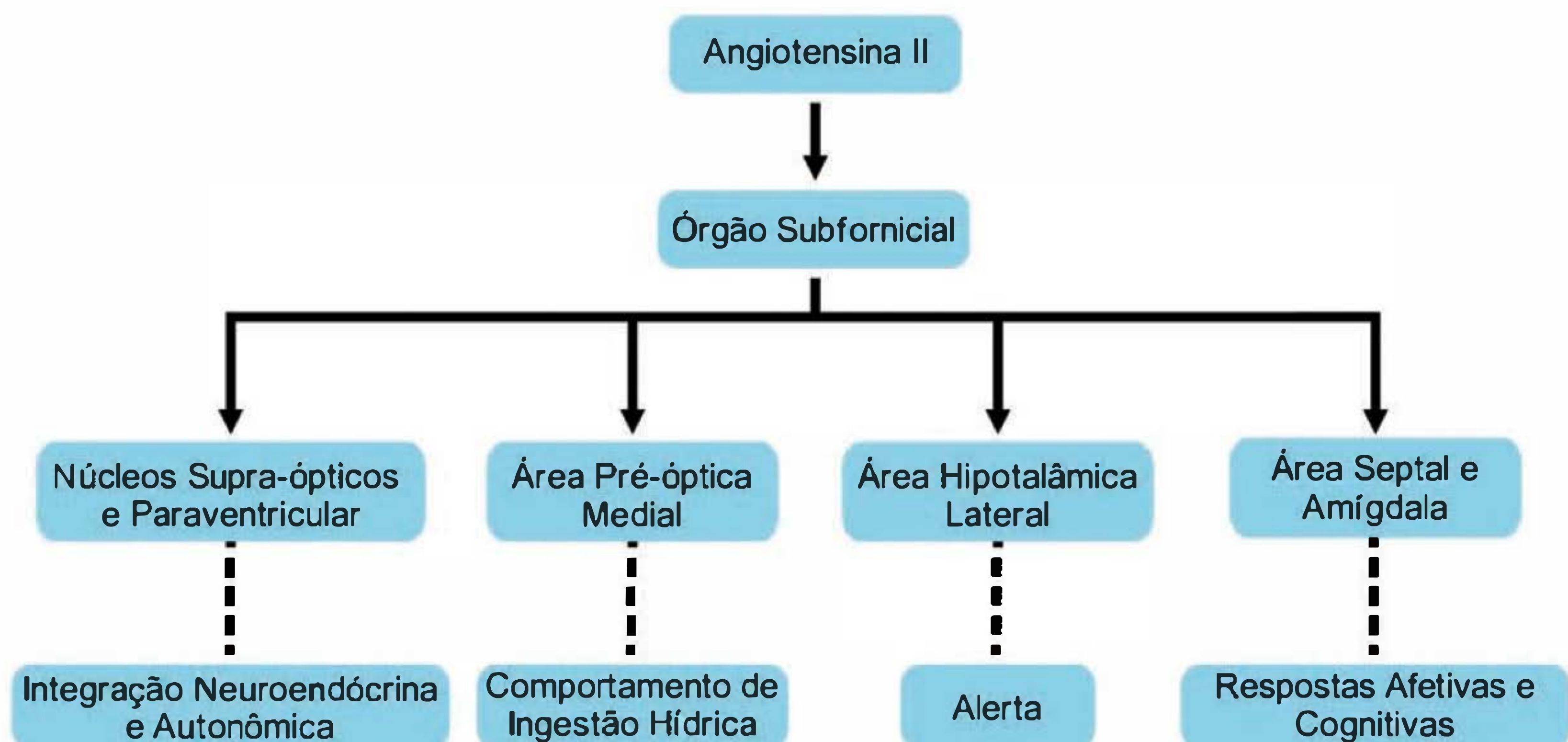


Fig. 20.3 Esquema das vias neurais relacionadas com o órgão subfornicial e com as respostas neuroendócrina, autonômicas e comportamentais à angiotensina II circulante. (Modificado de Swanson LW. The hypothalamus. In: Hökfelt T, Björklund A, Swanson LW (eds.). *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol. 5, Integrated Systems. Amsterdam: Elsevier, p. 1-124, 1987.)

via, até o momento, não sabemos como esta região hipotalâmica seria capaz de iniciar tal comportamento. Além disso, o órgão subfornicial inerva diretamente a área hipotalâmica lateral, a qual, no presente contexto, pode levar a um aumento do nível de alerta. O órgão subfornicial pode ainda influenciar diretamente estruturas límbicas telencefálicas, tais como a amígdala e o septum que, sabidamente, estão envolvidas na integração de respostas afetivas e cognitivas.

Desta forma, o modelo do comportamento de ingestão hídrica induzido pela hipovolemia é um belo exemplo de como diversas áreas hipotalâmicas atuam em conjunto para elaborar ajustes homeostáticos ligados a uma resposta comportamental integrada.

Comportamento alimentar

Tem sido amplamente demonstrado que o hipotálamo tem um papel fundamental na iniciação do comportamento alimentar. É bem sabido que lesões bilaterais do núcleo paraventricular do hipotálamo, um componente da zona paraventricular, levam o animal a ficar hiperfágico, enquanto lesões da área hipotalâmica lateral provocam hipofagia, ou até mesmo afagia.

Os estudos do núcleo paraventricular e da área hipotalâmica lateral ilustram claramente que o comportamento alimentar é constituído por diferentes componentes, e que diferentes sistemas neurais estão envolvidos no controle de aspectos específicos deste comportamento. Assim, por exemplo, a ingestão de diferentes tipos de nutrientes parece ser regulada por diferentes neurotransmissores. Tem sido mostrado que a aplicação de norepinefrina ou do neuropeptídeo Y no núcleo paraventricular faz com que o animal inicie o comportamento alimentar. Contudo, se o animal tiver a oportunidade de escolher entre carboidratos, proteínas ou gorduras, ele irá ingerir maior quantidade de carboidratos. Em contraste, a aplicação de galanina no núcleo paraventricular aumenta seletivamente a ingestão de gordura, enquanto os neurotransmissores opióides aumentam o consumo de proteínas.

As concentrações do neuropeptídeo Y, que é um neurotransmissor localizado em neurônios do núcleo arqueado que se projetam para o núcleo paraventricular, aumentam com a privação de alimento e diminuem com a alimentação.

Todas as evidências discutidas acima apontam que o núcleo paraventricular é uma peça fundamental no sistema neural que controla a ingestão alimentar; contudo, ainda não está claro como é que ele pode mediar tais efeitos, especialmente aqueles que se referem à preferência alimentar. Está bem determinado que a infusão periférica de insulina, bem como a hipoglicemia, induzem prontamente a ingestão de alimentos, e foi determinado que lesões do núcleo paraventricular, bem como a injeção de norepinefrina neste sítio neural, resultam em hipoglicemia e hiperinsulinemia. Estes resultados mostram que a indução de ingestão alimentar decorrente da manipulação do núcleo paraventricular deva ser mediada pelas projeções diretas que este núcleo estabelece com os neurônios pré-ganglionares situados no núcleo motor dorsal do vago, responsáveis pelo controle da liberação da insulina pelo pâncreas. Esta idéia é também substantiada por evidências experimentais que mostram que a estimu-

lação elétrica do nervo vago faz com que o animal se alimente. Por outro lado, uma vagotomia subdiafragmática completa abole a indução do comportamento alimentar quando se aplica norepinefrina no núcleo paraventricular. Temos ainda que o comportamento alimentar induzido pela injeção de norepinefrina no núcleo paraventricular pode também ser abolido pela hipofisectomia, sendo, contudo, restaurado com a aplicação sistêmica de cortisol. Portanto, os glicocorticóides têm uma ação permissiva durante a indução do comportamento alimentar, sendo aqui importante lembrarmos que o núcleo paraventricular é um elemento-chave no controle neural dos glicocorticóides circulantes. Dessa forma, tomando em conjunto essas evidências, concluímos que o núcleo paraventricular está envolvido na indução do comportamento alimentar graças às influências que este sítio neural exerce nos sistemas autonômicos e neuroendócrinos envolvidos no controle do metabolismo periférico.

Como as mudanças dos níveis circulantes de insulina e/ou glicose podem estimular o comportamento alimentar? Demonstrou-se que ingestão alimentar induzida pela infusão sistêmica de 2-desoxi-D-glicose (um análogo da glicose que não sofre metabolização intracelular) pode também ser abolida pela lesão do hipotálamo lateral. Além disso, a estimulação do hipotálamo lateral, com infusões diretas de aminoácidos excitatórios, produz ingestão alimentar, enquanto infusões de um antagonista glutamatérgico nessa área diminuem a ingestão de alimentos. Sabemos atualmente que essas infusões ativam duas populações de neurônios, localizadas no hipotálamo lateral, que estimulam a fome e reduzem a taxa metabólica, preservando assim os estoques de energia corpórea. Dois peptídeos secretados por neurônios do hipotálamo lateral parecem mediar estas respostas, a saber: o **hormônio concentrador da melanina** (MCH) e a **orexina**. Infusões de MCH ou de orexina nos ventrículos laterais ou em várias regiões do cérebro induzem a ingestão de alimento. Além disso, se os animais estiverem em jejum haverá um aumento nos níveis de RNA mensageiro para o MCH e para a orexina no hipotálamo lateral. Os axônios dos neurônios que secretam o MCH e a orexina são distribuídos para diversas estruturas cerebrais, conhecidas pelo seu envolvimento com a motivação e o movimento, áreas que incluem o neocórtex, a substância cinzenta periaquedutal, a formação reticular e o *locus coeruleus*. Esses neurônios também têm conexões com a medula espinal, que controla o sistema nervoso autônomo, o que explica como podem afetar a taxa metabólica.

Além dos mecanismos envolvidos na ingestão alimentar, foram estabelecidos alguns mecanismos neurais responsáveis pela saciedade, o que tem particular relevância para a fisiopatologia da obesidade. Em uma linhagem de camundongos obesos (camundongo OB), o desenvolvimento de obesidade foi correlacionado à falta de um gene específico, chamado de OB, que produz uma proteína definida – a leptina (do grego *leptos*, "magro"). A leptina é secretada normalmente por adipócitos. Por causa de uma mutação genética, as células gordurosas do camundongo OB são incapazes de produzir leptina. Ligando-se a receptores do cérebro, a leptina suprime a ingestão de alimentos e aumenta a taxa metabólica do animal. Assim, verificou-se que infusões de leptina nos ventrículos cerebrais, que inibem a ingestão de alimentos, inibem também a pro-

dução de neuropeptídeo Y no núcleo arqueado, que contém receptores para leptina. Como vimos anteriormente, o núcleo arqueado contém neurônios secretores de neuropeptídeo Y que se projetam para o núcleo paraventricular e também para os neurônios que secretam MCH e orexina no hipotálamo lateral, os quais estimulam o apetite.

Comportamento de defesa

Como vimos na introdução, Bard localizou as regiões subcorticais necessárias para a expressão da “ira fictícia” na metade caudal do hipotálamo, sendo que estes achados foram, na época, integrados aos achados de Karplus e Kreidl, que haviam demonstrado que estimulações elétricas do hipotálamo eram capazes de produzir uma excitação simpática comparável àquela vista nos quadros de “ira fictícia”. Posteriormente, uma série de trabalhos demonstrou que a estimulação ao longo de um contínuo formado pela amígdala, área septal, zona medial e região perifornical do hipotálamo, e substância cinzenta periaquedutal, poderia produzir comportamentos de defesa. Para a organização de tal comportamento, este conjunto de estruturas está organizado hierarquicamente, uma vez que as respostas comportamentais de defesa induzidas pela estimulação amigdaliana, septal ou hipotalâmica são completamente abolidas após a lesão da substância cinzenta periaquedutal. Por outro lado, mesmo após a lesão da amígdala, do septo ou do hipotálamo, consegue-se deflagrar o comportamento de defesa a partir da estimulação da substância cinzenta periaquedutal.

Dessa forma, acredita-se que as estruturas límbicas telencefálicas modulariam setores hipotalâmicos e a substância cinzenta periaquedutal durante a execução do comportamento de defesa. Recentemente, demonstrou-se a presença de um circuito específico na zona medial do hipotálamo particularmente responsivo à ameaça predatória, sendo que a sua integridade parece ser crítica para expressão das respostas de defesa a predadores naturais.

Comportamento reprodutor

Os circuitos que integram os comportamentos reprodutores em roedores (o grupo mais estudado) apresentam diferenças anatômicas e neuroquímicas entre machos e fêmeas, sendo o padrão básico o feminino, enquanto o masculino se estabelece durante o período crítico perinatal, que pode se estender até o sexto dia pós-natal, e depende da presença de testosterona. Dessa forma, a ovariectomia perinatal em fêmeas terá pouca influência no comportamento sexual e maternal do animal adulto tratado com hormônios gonadais femininos. Por outro lado, a castração perinatal do macho irá alterar permanentemente a execução de tais comportamentos na fase adulta, mesmo que repostos os hormônios gonadais masculinos. Assim, durante um período crítico do desenvolvimento, a exposição do Sistema Nervoso Central a hormônios gonadais determina mudanças irreversíveis na organização morfológica dos circuitos neurais envolvidos na organização dos comportamentos reprodutores, enquanto no adulto, como veremos a seguir, tais hormônios parecem modular estes circuitos de forma transitória.

Diversos sítios da zona medial do hipotálamo são fundamentais para a iniciação do comportamento sexual de

machos e fêmeas. A administração de andrógenos, hormônios sexuais masculinos, na área pré-óptica medial restaurou o comportamento sexual em machos castrados na idade adulta, enquanto lesões desta região hipotalâmica abolem permanentemente o comportamento de acasalamento nos machos. Na área pré-óptica medial são encontradas estruturas neurais que concentram hormônios gonadais e apresentam dimorfismo sexual. À semelhança dos machos, o comportamento de acasalamento das fêmeas também depende das concentrações de hormônios gonadais circulantes; assim, foi mostrado em ratas que este comportamento pode ser induzido durante o proestro, quando ocorre elevação das concentrações plasmáticas de hormônios ovarianos, e, em contraste, no diestro as fêmeas tendem a evitar os machos. Para a expressão do comportamento de acasalamento das fêmeas, é necessária a integridade do núcleo ventromedial do hipotálamo, e à semelhança do que descrevemos para a área pré-óptica medial, este sítio neural também é sexualmente dimórfico e concentra hormônios gonadais.

O comportamento parental é usualmente observado em fêmeas, e, portanto, é mais conhecido como comportamento maternal. No momento, parece claro que a área pré-óptica medial tem um papel fundamental na organização do comportamento parental, uma vez que este pode ser estimulado por implantes de hormônios gonadais nesta região e, por outro lado, abolido quando se lesa este sítio hipotalâmico.

À semelhança dos circuitos neurais relacionados com a organização do comportamento de defesa, estruturas localizadas no mesencéfalo são essenciais para a expressão dos comportamentos sexual e parental. Assim, de um lado, a substância cinzenta periaquedutal parece ser fundamental para a expressão da lordose na fêmea durante o acasalamento, enquanto a área tegmental ventral, bem como sítios da formação reticular, parecem críticos para a execução do comportamento de monta durante o acasalamento nos machos. Da mesma forma, a substância cinzenta periaquedutal está também envolvida na organização da cifose das fêmeas durante amamentação dos filhotes.

Pelo exposto fica claro que o hipotálamo e os sítios mesencefálicos estão envolvidos, respectivamente, na integração e na execução dos comportamentos reprodutores. Além disso, é importante destacarmos que a expressão de tais comportamentos sofre a modulação de diversos sítios neurais do pólo límbico telencefálico, em particular da amígdala e da área septal, de forma semelhante ao que descrevemos para os outros comportamentos motivados.

A AMÍGDALA E A INTERFACE ENTRE COGNIÇÃO E EMOÇÃO

Como vimos no início deste capítulo, na síndrome de Klüver-Bucy a lesão da amígdala é responsável pelos componentes emocionais deste quadro. Em seres humanos foi mostrado que a estimulação da amígdala produz ansiedade e um sentimento de medo, enquanto animais que sofreram lesão amigdaliana ficam extremamente dóceis e apresentam um quadro de hipersexualidade.

Para podermos entender o papel da amígdala como uma interface entre a cognição e a emoção, bem como o

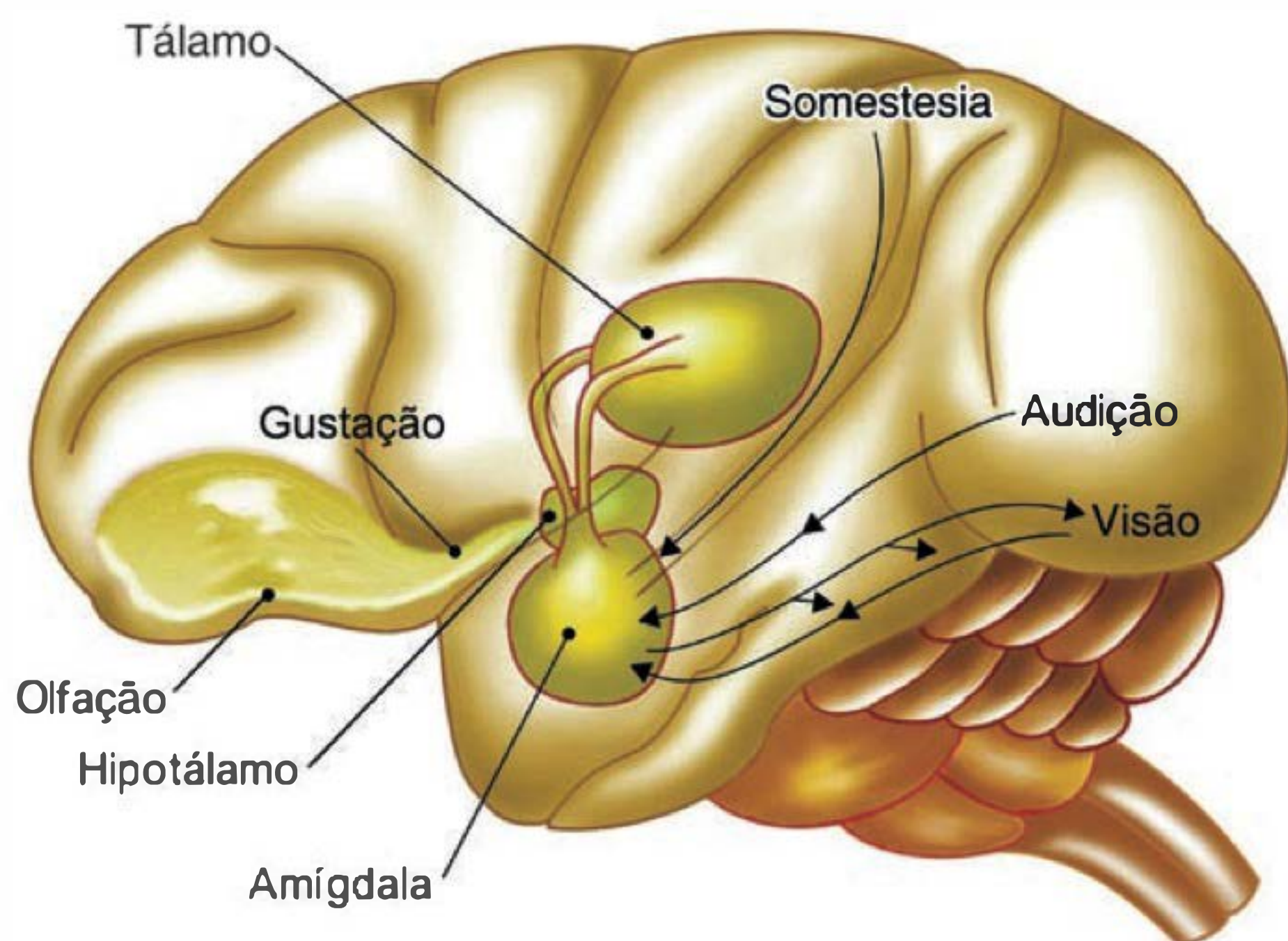


Fig. 20.4 Esquema do fluxo de informações corticais e talâmicas para a amígdala. (Modificado de Mishkin M, Appenzeller. The anatomy of memory. *Sci. Am.*, 256 (6): 80-89, 1987.)

seu papel na modulação dos comportamentos motivados, é necessário o conhecimento básico do conjunto de suas ligações com os outros distritos do Sistema Nervoso Central, como está ilustrado na Figura 20.4. É sabido que a amígdala recebe informações olfativas do bulbo olfativo, bem como outras modalidades sensoriais através de áreas neocorticais associativas polimodais. Além disso, recebe diretamente informações extero- e interoceptivas, respectivamente, do tálamo e das vias aferentes viscerais. Na amígdala estas informações são integradas e recebem um cunho afetivo.

Do ponto de vista das eferências, a amígdala se projeta diretamente para o hipocampo e para diversas áreas neocorticais associativas polimodais, podendo, dessa forma, influenciar tanto os processos mnemônicos (ligados à memória) como os cognitivos. Em consonância com esta hipótese, as lesões amigdalíanas resultam em uma aparente perda dos aspectos emocionais que possam estar ligados à experiência cognitiva (tanto no sentido de recompensa como de punição), gerando um quadro que recebe o nome de “cegueira psíquica”.

Conforme exposto anteriormente, a amígdala também se comunica com o hipotálamo e com sítios do pólo límbico mesencefálico, podendo, dessa forma, modular diretamente as respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais associadas aos comportamentos motivados. Desse modo, sabe-se que, após a lesão amigdalíana, os animais deixam de apresentar as respostas vegetativas e comportamentais normalmente associadas a estímulos ameaçadores, tal como descrevemos para a síndrome de Klüver-Bucy. Além disso, a amígdala é também um sítio neural crítico para as manifestações autonômicas e comportamentais que ocorrem no paradigma do medo condicionado. Neste paradigma um estímulo neutro (como, por exemplo, um som em uma determinada frequência ou um *flash* de luz) é inicialmente pareado com um estímulo aversivo (como, por exemplo, choque elétrico nas patas). Após algumas associações, o animal começa a apresentar um comportamento de medo (como, por exemplo, congelamento motor e ativa-

ção simpática) em resposta ao estímulo neutro apenas. Tal comportamento depende de associações feitas nos componentes basolaterais da amígdala que são transmitidas para o núcleo central, que organiza as respostas autonômicas e comportamentais do medo condicionado.

Portanto, a amígdala fornece essencialmente um elo entre os processamentos cognitivo e emocional – ligados provavelmente à experiência emocional. Por outro lado, a amígdala modula sítios hipotalâmicos e mesencefálicos responsáveis, respectivamente, pela orquestração e expressão de diversos comportamentos motivados – ligados portanto à expressão emocional.

O NÚCLEO ACUMBENS E A INTERFACE ENTRE MOTIVAÇÃO E AÇÃO

O **núcleo acumbens**, também conhecido como **striatum ventral** (Figura 20.5), é um elemento-chave na integração entre os processamentos afetivos e as ações motoras voluntárias. O núcleo acumbens recebe uma convergência de informações de diversas regiões cerebrais envolvidas

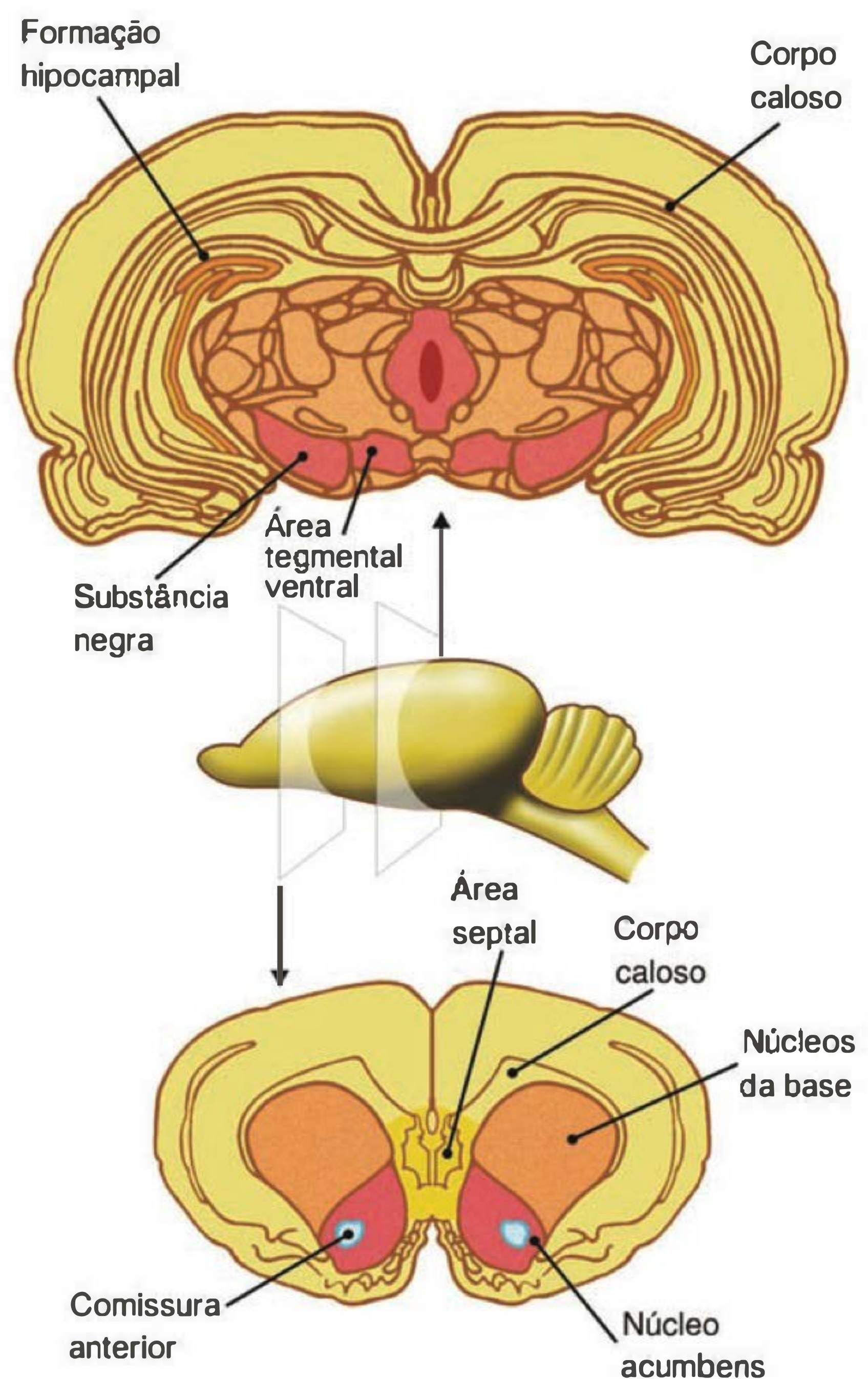


Fig. 20.5 Cortes de um cérebro de rato mostrando os locais da área tegmental ventral e do núcleo acumbens. (Modificado de Swanson LW. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. New York: Elsevier, 1992.)

no processamento emocional, aprendizado e memória, tais como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal. Por outro lado, os neurônios do núcleo acumbens, via projeções para a região palidal ventral, podem controlar movimentos voluntários. Sabe-se que o núcleo acumbens tem um papel-chave nos comportamentos relacionados a reforçadores naturais, tais como as diversas modalidades de condicionamento operante – em que o animal realiza tarefas em troca de recompensa. A inervação dopaminérgica deste núcleo, que se origina em grande parte na área tegmental ventral (Figura 20.5), está intimamente envolvida nesta função reforçadora. Nesse sentido, lembramos os achados de James Olds e Peter Milner (1954), que mostraram que estimulação elétrica do hipotálamo lateral (por onde passam as fibras dopaminérgicas que se originam na área tegmental ventral e se projetam para o núcleo acumbens) poderia por si só funcionar como um estímulo reforçador. Hoje está bem estabelecida a impor-

tância do núcleo acumbens e de sua inervação dopaminérgica no contexto das propriedades reforçadoras das diversas drogas de abuso.

LEITURA ADICIONAL

1. Cannon WB. The James-Lang theory of emotion: a critical examination and alternative theory. *Am. Psychol.* 39:106-124, 1927.
2. Davis M. The role of amygdale in fear and anxiety. *Annu. Rev. Neurosci.* 15:353-375, 1992.
3. Kelley AE. Ventral striatal control of appetitive motivation: role in ingestive behavior and reward-related learning. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 27:765-776, 2004.
4. LeDoux JE. Emotion, memory and the brain. *Sci. Am.* 270(6): 50-57, 1994.
5. Swanson LW. The hypothalamus. In: Hökfelt T, Björklund A and Swanson LW (eds.). *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Vol. 5. Integrated Systems. Amsterdam: Elsevier, p. 1-124, 1987.

MECANISMOS DE ALERTA E ATENÇÃO E CICLO VIGÍLIA-SONO

*Sergio Tufik
Francisco Rafael do Lago Godoi
Monica Levy Andersen*

O sono
Histórico sobre o sono
Fases do sono
Vigília
Atenção
Aspectos históricos dos estudos sobre atenção
Seleção de estímulos
Vias neurais envolvidas na regulação da atenção
Interação entre estado de alerta, sono e atenção

O SONO

O sono é um comportamento complexo, cuja importância fisiológica está baseada principalmente nos seguintes fatos: (a) o sono está presente provavelmente em todos os animais, apesar da aparente desvantagem de se terem períodos recorrentes de redução da vigília que favoreceriam a ação dos predadores; e (b) privação de sono promove uma variedade muito ampla de efeitos negativos sobre o desempenho cognitivo, alterações comportamentais, hormonais e cerebrais em animais e no homem. Devido a sua complexidade, uma abordagem meramente analítica dificilmente revelaria as funções neurobiológicas do sono em toda a sua extensão, o que torna a questão das funções do sono um dos problemas mais difundidos e menos entendidos no campo da Neurociência. Dessa forma, um esforço relativamente grande tem sido exercido em busca de uma maior compreensão das funções e da natureza do sono e dos estados de vigília sob o ponto de vista biológico, usando métodos que vão da observação comportamental aos estudos moleculares.

Existem muitas teorias sobre a função do sono, embora nenhuma delas tenha sido plenamente comprovada experimentalmente. Essas teorias são geralmente classificadas em duas categorias: (1) as que consideram que o sono teria

a função de reparador ou consolidador das sinapses e/ou circuitos neuronais; e (2) aquelas que versam sobre as funções do sono na fisiologia geral do organismo. Um problema associado com essas últimas é que elas não permitem entendimento completo da necessidade da perda do estado de vigília durante o sono.

O sono constitui uma fase cíclica que se alterna com a vigília. Há uma grande variação na duração do sono entre as espécies. Nos seres humanos, observa-se um ritmo circadiano de cerca de 24 horas no ciclo vigília-sono, gerado pelo núcleo supraquiasmático e sincronizado por eventos da natureza, como o ciclo dia-noite. Dormimos normalmente oito horas de sono alternadas com um período de aproximadamente 16 horas de vigília. Outra característica importante do sono enquanto um estado alterado de consciência é a sua reversibilidade, ou seja, a capacidade de terminar espontaneamente segundo seu ritmo circadiano ou por ação de estímulos sensoriais. Difere assim de outros estados alterados de consciência, como o coma ou a sedação induzida farmacologicamente. Durante o sono, os fatores externos e alguns estímulos internos mostram menor influência sobre o cérebro do que durante a vigília. Ainda, essa redução da vigília é seletiva, como pode ser exemplificado pelo choro de uma criança, que é capaz de acordar sua mãe, ao passo que um som diferente, porém de mesma intensidade, não é.

HISTÓRICO SOBRE O SONO

A concepção do sono como um fenômeno simples, passivo e uniforme, do início do século 20, foi reformulada a partir de 1929, com a descoberta dos eletrooscilogramas humanos por Berger, que os denominou eletrencefalogramas (denominação específica para os registros feitos por intermédio de eletrodos situados sobre o escalpo), e de 1937, por Loomis, Harvey, Hobaert (Berger, 1969), que descreveram oscilações interativas dos potenciais eletrencefalográficos humanos registrados durante várias horas de sono.

Em 1953, Aserinsky & Kleitman descreveram a ocorrência cíclica de movimentos oculares rápidos durante o sono associados ao aumento da atividade cortical. No entanto, foi em 1957 que Dement & Kleitman demonstraram que a atividade ocular ocorria simultaneamente à fase dessincronizada do sono e estava relacionada com o conteúdo dos sonhos, no ser humano, e, por isso, utilizaram a denominação "sono de movimentos oculares rápidos" (REM, do inglês *Rapid Eye Movements*). Seguiu-se com a técnica de avaliação do sono de Rechtschaffen e Kales (1968), baseada nos resultados do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) e eletromiograma (EMG), que se tornaram padrões metodológicos e interpretativos, ou seja, uma referência padrão na avaliação do sono por todos os pesquisadores.

FASES DO SONO

O sono é composto por duas fases distintas e alternantes (sono sem movimentos oculares, não-REM, e de movimentos oculares rápidos, REM), cada uma possuindo um mecanismo neural único e indicadores eletrofisiológicos e comportamentais distintos. Em indivíduos normais, o **sono não-REM** (NREM) encontra-se principalmente distribuído na primeira metade da noite, enquanto o **sono REM** concentra-se na segunda metade da noite, especialmente no último terço do período. Durante o período de sono, normalmente ocorrem de quatro a seis ciclos bifásicos com duração de 90 a 100 minutos cada, sendo cada um dos ciclos composto pelas fases de NREM e pela fase de sono REM.

Os ritmos EEG durante os estágios de sono são mostrados na Figura 21.1. Normalmente, quando um indivíduo saudável torna-se sonolento e começa a dormir, ele entra primeiramente no **estágio 1** do sono NREM. Com o fechamento dos olhos, evidenciam-se ondas alfa (8 a 13 Hz), correspondentes ao estado de vigília relaxada. Após aproximadamente 5 a 15 minutos no leito, o indivíduo alcança

o primeiro estágio de sono. O estágio 1 é a transição entre o estado de vigília e o sono. Há substituição das ondas alfa por ondas de baixa voltagem com frequência teta (4 a 8 Hz). Observam-se surtos de ondas de alta voltagem (50 a 75 μ V) e frequência de 2 a 7 Hz ao término deste estágio, bem como ondas agudas do vértice. O traçado do EMG apresenta redução do tônus muscular. Pode-se facilmente acordar o indivíduo nessa fase.

O **estágio 2** pode durar 5 a 15 minutos e ocupa 45 a 55% do tempo total de sono (aproximadamente oito horas). Ocorre a sincronização da atividade elétrica cerebral, que reflete o decréscimo do grau de atividade dos neurônios corticais. Esse estágio caracteriza-se pela cessação quase completa dos movimentos dos olhos e presença de fusos (ondas sigma de alta amplitude e frequência de 12 a 14 Hz), de duração de 0,5 até 1,5 segundo, sobretudo nas regiões frontais, e de complexos K, que são ondas de alta amplitude, duração maior que 0,5 segundo, com uma fase negativa aguda e uma fase positiva mais lenta. Na sequência, o **estágio 3** caracteriza-se por ondas delta de alta amplitude (maior que 75 μ V) e baixa frequência (2 Hz), que constituem 20 a 50% do traçado EEG. Os movimentos oculares são raros e o tônus muscular diminui progressivamente. O **estágio 4** é o mais profundo. As ondas delta correspondem a mais de 50% do traçado, podendo até dominá-lo por completo. Durante o primeiro ciclo de sono, o estágio 4 pode persistir por 20 a 40 minutos. No decorrer dos demais ciclos de sono, este torna-se mais leve novamente, ascende até o estágio 2 por 10 a 15 minutos e entra, repentinamente, em breve período de sono REM, com ritmo beta e movimentos nítidos e frequentes dos olhos. O sono REM, que ocupa 20 a 25% do tempo total de sono do indivíduo, apresenta no EEG ondas de baixa amplitude e frequência mista de 2 a 7 Hz que se assemelham às encontradas no estágio 1, além de ondas em dente de serra na região frontal e no vértice. O indivíduo apresenta máxima hipotonia da musculatura esquelética. É nesse estágio do sono que ocorre a maior parte dos sonhos.

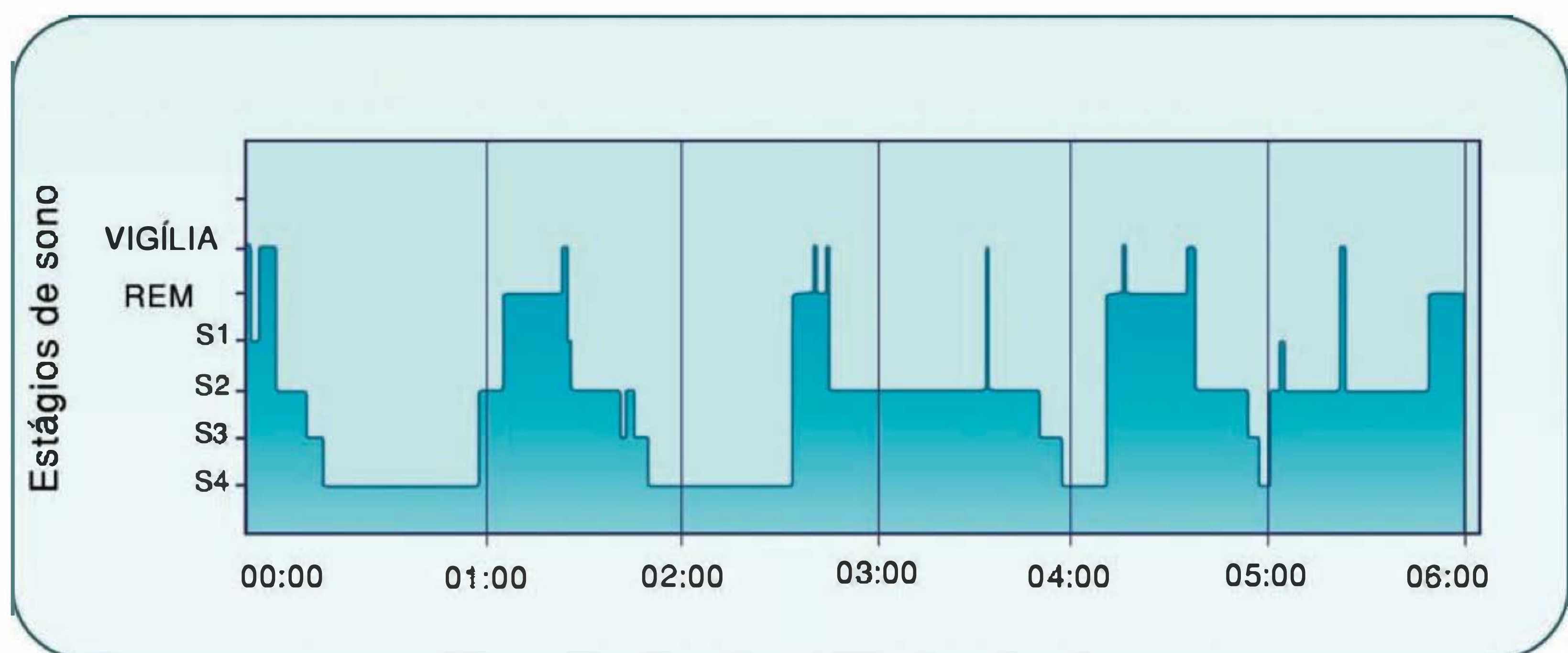


Fig. 21.1 Os estágios de sono durante uma noite.

VIGÍLIA

O sono prepara-nos para estarmos novamente em vigília de forma efetiva. Durante a vigília, o registro EEG se caracteriza por ondas rápidas, de baixa amplitude, que indicam alto grau de atividade dos neurônios corticais. O padrão observado é dessincronizado, com predomínio de ondas beta, cuja frequência é maior que 13 Hz. Também fazem parte desse estágio movimentos oculares aleatórios e um acentuado tônus muscular.

O estado que se alterna com o sono é a **vigília**, que pode ser caracterizada como um estado fisiológico e comportamental no qual os organismos podem manifestar diversos comportamentos ativos como ambulação, alimentação, interação social e com o ambiente. Neste estado também ocorre a liberação de uma ampla variedade de neurotransmissores, estabelecendo no cérebro o ambiente neuroquímico necessário para o processamento e registro das informações, ou seja, para a percepção sensorial, atenção, aprendizado e memorização.

A vigília é mantida pela atividade de diversos grupos de neurônios que constituem o **sistema ativador reticular ascendente**, ou SARA. A maior parte destes neurônios se encontra em uma região ampla que vai da parte caudal ou inferior da ponte até a porção rostral do mesencéfalo; esta região é denominada **formação reticular**, devido à distribuição "em forma de rede" dos neurônios que nela se localizam. A ativação cortical característica da vigília é estimulada por estes núcleos basicamente através de dois caminhos: a via talâmica, pela qual o sistema reticular ativa

alguns núcleos do tálamo, que por sua vez ativam o córtex; e a via ventral ou extratalâmica, pela qual o SARA ativa núcleos do hipotálamo, subtálamo e prosencéfalo basal, que assim como o tálamo, projetam para o córtex e o ativam.

ATENÇÃO

A **atenção** é um dos processos característicos da vigília. Como mencionamos anteriormente, durante este estado os animais interagem com o ambiente, organizando seu comportamento para responder aos estímulos presentes no ambiente. Para essa interação, são necessárias a percepção e a localização do estímulo, ou seja, é preciso **prestar atenção** a ele. Mas em que consiste a atenção? Seria uma função cognitiva simples e bem delimitada? Para responder a isto, precisamos de algumas informações, e podemos começar a obtê-las observando um pouco das situações do nosso cotidiano.

Se o leitor fizer agora uma busca consciente para perceber o ambiente ao seu redor ou mesmo os seus próprios pensamentos, dificilmente conseguirá discernir o conteúdo do texto que está lendo, mesmo que mantenha os olhos percorrendo estas linhas. Por outro lado, se a leitura for interessante ou relevante, a maioria dos estímulos que chegarem até o leitor terá alguma dificuldade para ser percebida. Isso nos mostra que existe um mecanismo que nos permite direcionar e focalizar a nossa atenção, e que uma vez tendo encontrado um alvo relevante, este se destaca em relação aos outros estímulos presentes. Este exemplo nos

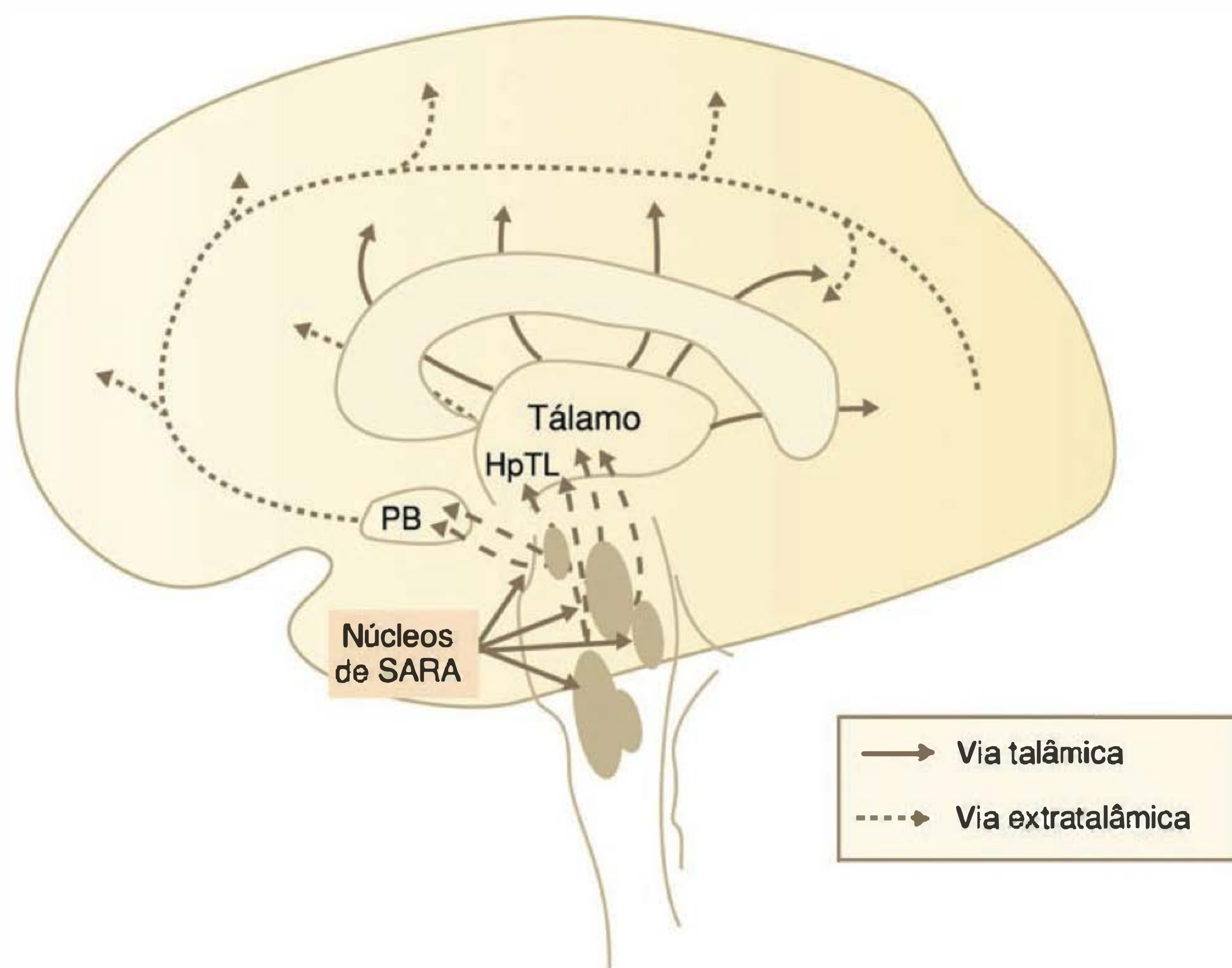


Fig. 21.2 Desenho esquemático das vias ativadoras ascendentes. PB, prosencéfalo basal; HpTL, hipotálamo; SARA, sistema ativador reticular ascendente.

sugere que a atenção pode ser seletivamente direcionada e focalizada de acordo com nosso interesse ou necessidade no momento. Por outro lado, também existem estímulos que se destacam de tal maneira dos outros ao seu redor que podem “capturar” nossa atenção automaticamente; é pouco provável que mesmo o mais concentrado dos leitores não perceba, digamos, um alarme de incêndio.

Mas será que a atenção só pode ser voltada para um alvo de cada vez? No nosso cotidiano temos situações nas quais precisamos responder simultaneamente a duas ou mais fontes de estímulos. Podemos dirigir um veículo e manter a uma conversa com uma pessoa ao nosso lado sem grandes dificuldades. No entanto, se as condições da estrada forem ruins ou o trânsito for intenso, certamente será difícil conversar e dirigir ao mesmo tempo, e as chances de cometermos um erro de direção ou respondermos inadequadamente ao nosso interlocutor aumentam consideravelmente. Em outras palavras, podemos dividir a nossa atenção em tarefas simultâneas, mas esta capacidade é limitada, sugerindo que nossos recursos de processamento também o são.

Para completar essas observações preliminares, vamos pensar em um uma aula monótona, na qual o professor mal se movimenta, apresentando esquemas que raramente contêm alguma figura chamativa. A princípio, é fácil acompanhar a aula. Mas com o passar do tempo, fica cada vez mais difícil mantermos a nossa atenção, até que em determinados momentos perdemos o sentido da aula e deixamos de perceber até mesmo as figuras interessantes. Notamos então que podemos manter (ou **sustentar**) a nossa atenção, mas esta capacidade tende a decair com o tempo, aumentando assim a probabilidade de simplesmente não percebermos os estímulos relevantes quando estes surgirem. É interessante notarmos que essa tendência pode ser acentuada se estivermos sonolentos, digamos, após uma noite estudando ou celebrando em uma festa.

A partir dessas observações, podemos facilmente notar que a atenção é uma função multifacetada, que integra diferentes **tipos** de atenção que são complementares entre si e atuam ativamente na nossa interação com o ambiente. Nos exemplos acima vimos três tipos básicos de atenção: atenção seletiva (ou focalizada), atenção dividida e atenção sustentada. A atenção seletiva é caracterizada pelo direcionamento da atenção aos estímulos relevantes enquanto os outros são ignorados. A atenção dividida consiste no monitoramento de diversas fontes de estímulos aos quais se deve atender simultaneamente. Por fim, a atenção sustentada pode ser definida como a alocação contínua da atenção para a detecção de eventos discretos e raros no ambiente.

ASPECTOS HISTÓRICOS DOS ESTUDOS SOBRE ATENÇÃO

Os primeiros estudos sobre a atenção remontam ao século 19 e eram baseados na introspecção, ou seja, na descrição feita pelo pesquisador daquilo que ele deduzia a partir da observação do funcionamento da sua própria mente, semelhante à simulação que fizemos nos parágrafos anteriores. No início do século 20 o estudo da atenção perdeu força devido à influência do **Behaviorismo**, corrente de pensamento que propunha, dentre outras coisas, que

todo comportamento ocorre somente em resposta a um determinado estímulo, e não deixava espaço para construções na época tidas como abstratas, como a atenção. O interesse foi renovado na segunda metade do século 20, tendo as primeiras teorias surgido nas décadas de 1950-60, principalmente a partir dos estudos de **escuta dicótica** e **ecoamento**. Nestes estudos eram apresentadas simultaneamente palavras ou frases diferentes em cada ouvido do sujeito, e pedia-se para que ele repetisse em voz alta “ecoasse” apenas as palavras em um dos ouvidos. Em geral, não havia problema em repetir o que era apresentado, mas quando questionados os indivíduos relatavam não ter quase nenhuma consciência do que era apresentado no ouvido não-ecoadado, a não ser mudanças bruscas nas propriedades físicas dos estímulos, como o timbre da voz ou a inserção de um som puro na mensagem. A partir dessas observações, Donald Broadbent¹ propôs a existência de “filtro” capaz de selecionar os estímulos com base em características físicas (timbre, localização espacial) e impedir que os outros estímulos atingissem um nível de processamento cognitivo tal que permitisse sua identificação precisa, memorização e percepção consciente. Entretanto, medidas indiretas como as alterações das propriedades elétricas da pele, decorrentes da percepção de um estímulo significativo, indicavam que os estímulos não-ecoadados podiam ser processados ao ponto de terem seu significado identificado, ainda que os indivíduos relatassem não ter tomado consciência deles. Assim, em contraposição a Broadbent, Deutsch & Deutsch² propuseram que todos os estímulos eram percebidos e identificados, mas apenas o de maior relevância era selecionado para atingir a consciência, ser memorizado ou ativar uma resposta motora. Ou seja, a ação do “filtro” não seria sobre a percepção das características físicas, mas sim sobre a identificação do estímulo em termos de significado e relevância, de forma que todos os estímulos deveriam ser extensamente analisados antes de a seleção ocorrer. Embora explicasse o processamento de estímulos aos quais os sujeitos não haviam conscientemente prestado atenção (o que a teoria de Broadbent não admitia), esta teoria foi bastante criticada por não considerar a capacidade limitada dos sistemas de processamento cognitivo, ou seja, a limitação do número de estímulos com os quais os sujeitos podiam lidar simultaneamente. Em meio a essas duas posições extremas, Treisman (1960, *apud* Driver, 2001) propôs a existência não de um filtro, mas de um “mecanismo atenuador”, que faria os estímulos irrelevantes, mas parcialmente processados, perderem força ao entrarem nos sistemas de processamento cognitivo, deixando de interferir com o estímulo relevante mas não sendo completamente ignorados, podendo ser processados posteriormente.

¹Broadbent DE. *Perception and Communication*. New York: Pergamon Press, 1958. Citado em Eysenck MW, Keane MT. Limitações da atenção e do desempenho. In: Eysenck MW, Keane MT. *Psicologia Cognitiva: um Manual Introdutório*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1994, p. 88-117.

²Deutsch JA, Deutsch D. Attention: some theoretical considerations. *Psychol. Rev.* 70:80-90, 1963. Citado em Navas TR, Xavier GF. Atenção. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA (org.). *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas, 2004, p. 77-79.

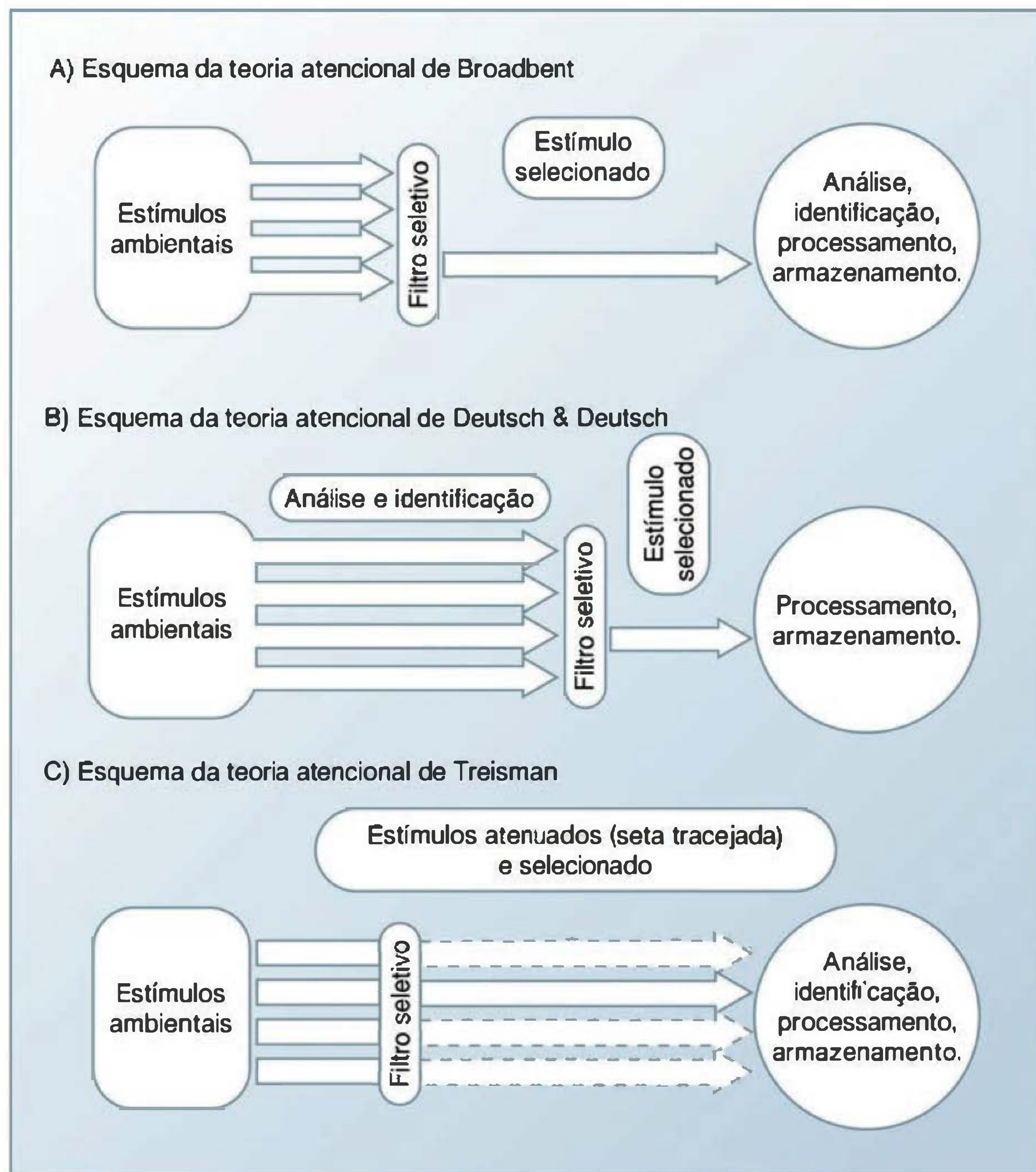


Fig. 21.3 Teorias da atenção de Broadbent (A), Deutsch & Deutsch (B) e Treisman (C).

SELEÇÃO DE ESTÍMULOS

O processo de seleção do estímulo relevante na verdade parece ser flexível, podendo variar de acordo com fatores como as expectativas do sujeito em relação ao contexto no qual se encontra (p. ex., um sinal de trânsito captaria mais a atenção de uma pessoa enquanto dirige do que quando está como passageiro; ou as instruções sobre as características do estímulo-alvo em um teste de atenção podem facilitar a sua seleção em meio aos estímulos irrelevantes) ou à bagagem cognitiva que ele traz (p. ex., a pronta identificação de seu nome em uma conversa, mesmo que não se esteja prestando atenção a ela inicialmente), além da expectativa em relação ao momento e ao local no espaço nos quais o estímulo surgirá. Nessas circunstâncias, haveria uma facilitação da seleção do estímulo relevante devido a uma pré-ativação dos circuitos neuronais relacionados à atenção, induzida pelos sistemas de maior nível na hierarquia do processamento cognitivo (p. ex., da memória ou do planejamento de ações comportamentais). O leitor interessado poderá encontrar uma ótima integração dessas

proposições no trabalho de Navas e Xavier, sugerido como leitura complementar ao fim deste capítulo.

VIAS NEURAIS ENVOLVIDAS NA REGULAÇÃO DA ATENÇÃO

Com o avanço das técnicas de estudo do sistema nervoso central tanto em humanos quanto em animais de laboratório, começaram a ser descobertos os possíveis mecanismos neurobiológicos da atenção, em especial da atenção visual. As duas principais propostas neste sentido são as de Mesulam (1981) e Posner & Petersen (1990), ambas sugerindo que a atenção é constituída por processos cognitivos com bases neurais distintas, que em conjunto constituem **redes atencionais**.

Mesulam propõe que a atenção teria quatro processos: (1) a construção da percepção espacial do ambiente; (2) a caracterização do valor emocional ou motivacional do estímulo, isto é, a importância do estímulo para o indivíduo; (3) a seleção e execução das respostas motoras; e (4) a modulação do estado de alerta. A integração das informa-

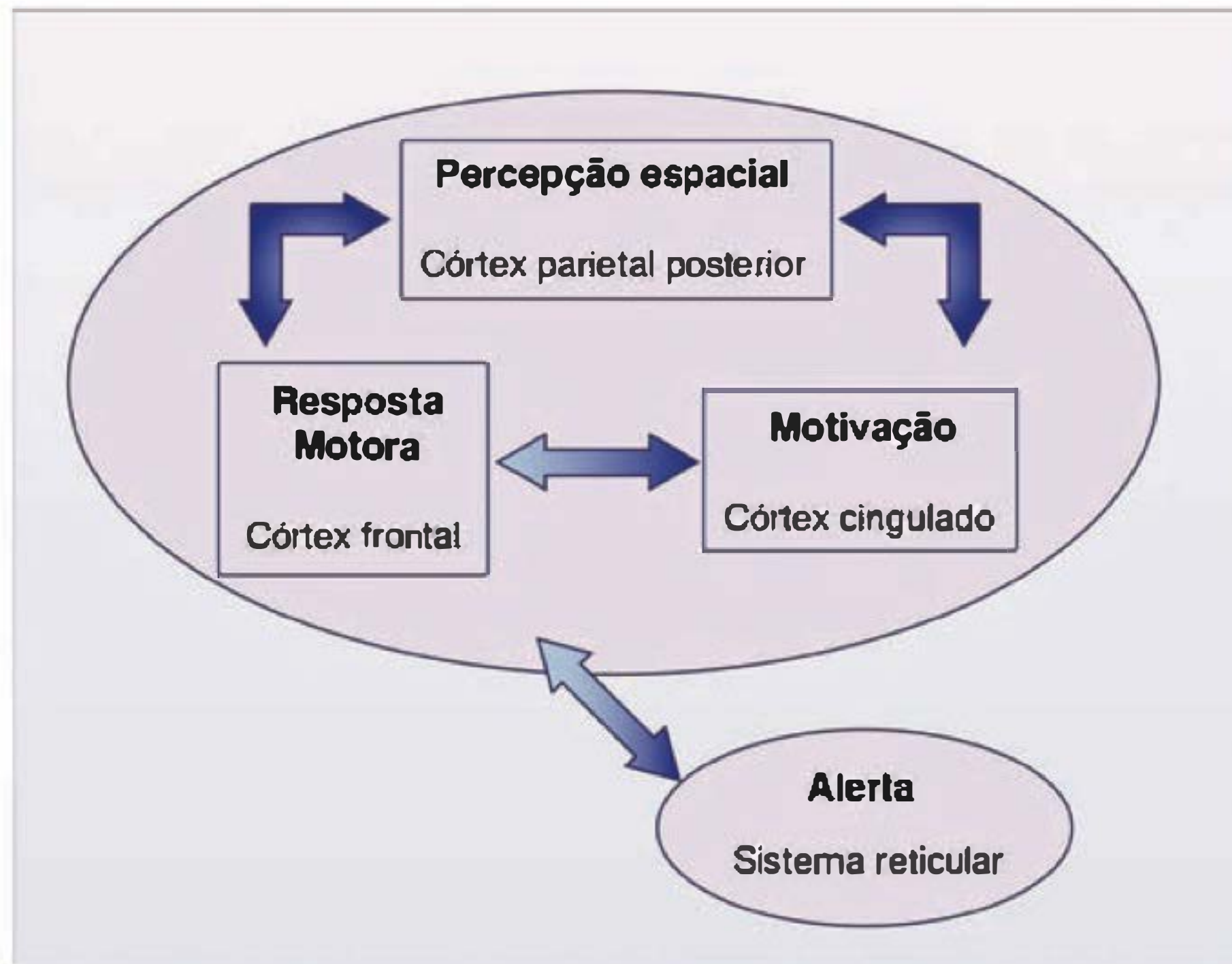


Fig. 21.4 Esquema do modelo neuropsicológico da atenção segundo Mesulam (1981). (Modificado de Coull, 1998.)

ções relevantes para cada um desses processos seria realizada, respectivamente, (1) no córtex parietal posterior, (2) no córtex cingulado, (3) na região frontal do cérebro e (4) na formação reticular do tronco cerebral (Figura 21.4).

Posner & Petersen, por sua vez, chamam a atenção de **sistema atencional**, e o dividem em três subsistemas que executariam, respectivamente, a orientação ao estímulo, a detecção do alvo para o processamento focalizado (consciente) e a manutenção do estado de alerta ou vigília. A primeira função (orientação) seria desempenhada pelo

sistema atencional posterior, composto pelo córtex parietal posterior, colículo superior e núcleo pulvinar do tálamo. A segunda função (detecção) seria desempenhada pelo **sistema atencional anterior**, que depende principalmente do córtex cingulado anterior. O sistema responsável pelo alerta seria constituído pelas projeções ascendentes da formação reticular para o sistema atencional posterior, em especial no hemisfério cerebral direito (Figura 21.5).

Existem muitas semelhanças entre esses dois modelos. Por exemplo, ambos sugerem a participação do córtex parietal e do cingulado nos processos de atenção espacial, e destacam a importância de um sistema ativador responsável pelo estado de alerta do indivíduo, representado pelas vias ascendentes do tronco encefálico e pelo tálamo. A forma como os autores dividem a atenção em processos a princípio parece não ter relação com os tipos de atenção que descrevemos anteriormente (seletiva, dividida e sustentada). Entretanto, considerando que a atenção seletiva e mesmo a dividida requerem seleção e identificação dos estímulos e das respostas adequadas, os processos de orientação e seleção de Posner & Petersen e os processos descritos por Mesulam (exceto o de alerta) poderiam ser inseridos nesses tipos de atenção. No caso da atenção sustentada ou vigília, a alocação contínua de atenção para a detecção dos estímulos requer a manutenção do estado de alerta, previsto nos modelos pela participação dos sistemas ativadores subcorticais.

INTERAÇÃO ENTRE ESTADO DE ALERTA, SONO E ATENÇÃO

Além desse ponto comum entre as duas funções, estudos específicos da interação entre o estado de alerta, o sono e a

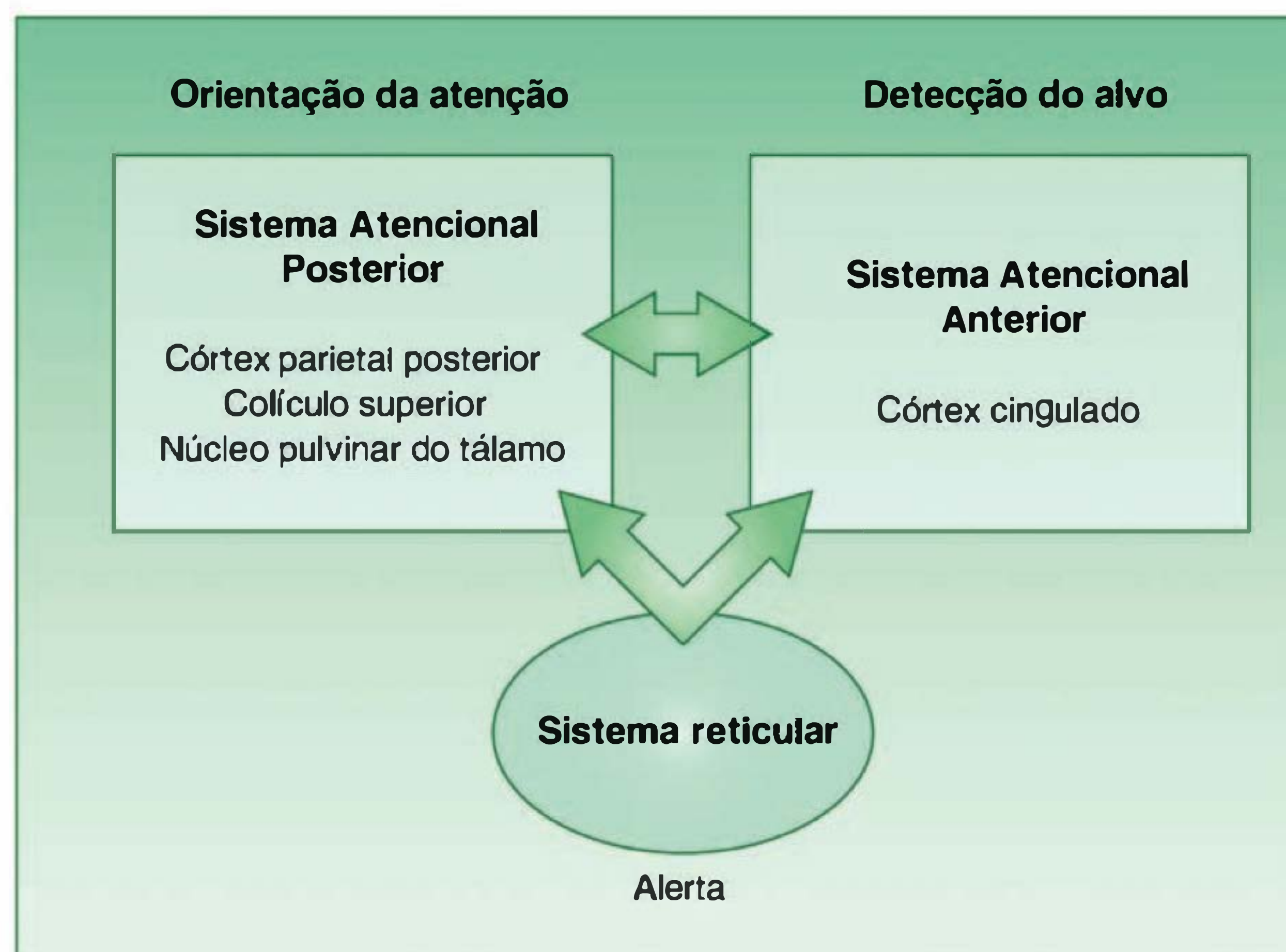


Fig. 21.5 Modelo neuropsicológico da atenção de Posner & Petersen (1990). (Modificado de Coull, 1998.)

atenção acrescentam evidências desta interação. Os estudos neste sentido baseiam-se principalmente na atenção sustentada, sendo este o tipo de atenção mais dependente do estado de alerta do indivíduo.

Em voluntários sadios submetidos a esses testes voltados para este tipo de atenção, foi verificada a ocorrência de ativação do córtex frontal e parietal (sobretudo no hemisfério direito), tálamo e tronco cerebral durante a execução dos testes, sugerindo que estas estruturas participem de uma "rede da atenção sustentada". Além disso, em alguns casos pode ocorrer redução na ativação cortical ao longo do tempo quando os sujeitos realizam um teste contínuo, em paralelo a uma queda no desempenho ou aumento no tempo de reação aos estímulos durante o teste. Entretanto, esta ocorrência simultânea dos dois fenômenos (queda do desempenho e redução na ativação cortical) nem sempre é observada em todas as pesquisas, e não necessariamente estabelece uma relação causal entre eles. Alguns pesquisadores sugerem que a redução na atividade de determinadas áreas corticais reflita a passagem para uma forma de processamento atencional mais automático, com menor exigência cognitiva, ao longo da execução da tarefa de atenção sustentada. Ainda são necessárias investigações mais profundas para que se esclareça a relação entre essas observações.

Outra forma de se estudar a relação entre os processos de vigília-sono e atenção é através do estudo dos efeitos da privação de sono. Nestes estudos, voluntários são submetidos a períodos variáveis de privação de sono, em geral em torno de 24 a 40 horas, e periodicamente têm seu desempenho avaliado em tarefas de atenção. Estes indivíduos apresentam um desempenho degradado, em geral caracterizado por uma redução no número de respostas emitidas, aumento no tempo de reação ao estímulo, apresentam maior número de lapsos (deixam de responder ao estímulo mesmo quando este está presente, por um período de tempo anormalmente longo) e cometem mais erros de detecção do alvo. Não somente a privação contínua do sono, mas a redução crônica do tempo de sono habitual de 7 a 8 horas diárias para cerca de 4 a 6 horas pode causar prejuízo cumulativo perceptível nos testes de vigília.

Outra abordagem é o estudo dos efeitos da privação de sono sobre a atenção em animais de laboratório, mas este é um caminho ainda muito pouco explorado. Em uma pesquisa com este tipo de abordagem, macacos foram submetidos a um teste de atenção sustentada durante 48 horas contínuas (sendo privados de sono nesse período por meio de choques elétricos emitidos quando o animal cometia

algum erro). Estes animais apresentaram redução na porcentagem dos alvos corretamente detectados. Usando este tipo de abordagem com o uso de animais de laboratório, Godoi e colaboradores também encontraram prejuízo na atenção visual de ratos privados de sono, abrindo caminho para a utilização destes animais no estudo dos mecanismos subjacentes aos efeitos da privação de sono sobre a atenção.

É cada vez maior o tempo que todos nós passamos acordados, devido à grande exposição a atividades como televisão e Internet e também pelas pressões socioeconômicas que exigem uma sociedade de funcionamento em tempo integral. Isto nos leva muitas vezes a estender as atividades até tarde da noite, reduzindo o horário normal de descanso e de sono reparador. Por consequência, a privação voluntária ou involuntária de sono torna-se a cada dia mais comum. Esse ponto merece destaque se pensarmos que a privação de sono acarreta uma série de danos cognitivos e mesmo fisiológicos aos indivíduos. As consequências dos prejuízos cognitivos, incluindo os relacionados à atenção, são especialmente preocupantes, já que indivíduos cronicamente privados de sono podem ser encontrados entre profissionais cujos lapsos de atenção acarretam consequências graves, como médicos, motoristas de ônibus e caminhões e trabalhadores de usinas de energia ou plataformas de petróleo. Isso aumenta drasticamente os riscos de acidentes de trabalho e de trânsito, gerando perda de produtividade e custos elevados em cuidados médicos, além da perda de vidas humanas.

LEITURA ADICIONAL

1. Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog. Neurobiol.* 1998; 55(4):343-61.
2. Del Purves D et al. *Neurociências*. 2.^a ed., Artmed, Porto Alegre, Brasil, 2005, 728p.
3. Eysenck MW, Keane MT. Limitações da atenção e do desempenho. In: Eysenck MW, Keane MT. *Psicologia Cognitiva: um Manual Introductório*. Capítulo 4. Porto Alegre: Artes Médicas, 1994, p. 88-117.
4. Krueger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed., Saunders Company, EUA, 2000, 1336p.
5. Navas TR, Xavier GF. Atenção. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA (org.). *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas, 2004, p. 77-79.
6. Navas TR, Xavier GF. Neurobiologia da atenção visual. In: Andrade VM, Santos FH, Bueno OFA (org.). *Neuropsicologia Hoje*. São Paulo: Artes Médicas, 2004, p. 80-103.

C A P Í T U L O 22

BASES NEURAIS DA PERCEPÇÃO E AÇÃO

Marcus Vinícius C. Baldo

Comportamento e circuitos neurais

Percepção

Atenção

Memória

Ação

COMPORTAMENTO E CIRCUITOS NEURAIS

De acordo com um dos planos mais simples de organização comportamental, um animal interage com seu ambiente por intermédio de circuitos neurais que estabelecem uma conexão direta entre estímulos sensoriais e respostas motoras. Esse padrão de comportamento já permite um relativo sucesso adaptativo, tornando o organismo apto a buscar alimento, fugir de predadores, lutar e acasalar-se. No entanto, um repertório restrito de comportamentos, ainda mais se emitido de forma estereotipada em resposta a um conjunto limitado de estímulos reconhecíveis, não permite a um animal alcançar o grau de complexidade necessário para sobreviver em ambientes mutáveis e repletos de novos desafios.

Nos mamíferos, e sobretudo nos primatas, o sistema nervoso evoluiu de tal forma que uma grande complexidade estrutural e funcional foi alcançada não tanto pelas vias aferentes, responsáveis por canalizar as informações sensoriais, ou pelas vias eferentes, responsáveis por emitir as respostas motoras, mas por circuitos neurais que intermedeiam essas vias de entrada e saída. Os complexos circuitos neurais que se localizam entre as vias sensoriais e motoras são os principais responsáveis pela **riqueza, flexibilidade e plasticidade** de comportamentos observados sobretudo em mamíferos. Isso se manifesta na enorme diversidade de estímulos que podem ser reconhecidos pelos sistemas sensoriais, na multiplicidade de graus de liberdade com que ações são organizadas pelos sistemas motores e, sobretudo, pela rica e plástica relação que se estabelece entre esses dois conjuntos. Os mamíferos não só possuem um grande repertório de **respostas comportamentais** para um grande conjunto de estímulos oriundos do ambiente, mas podem,

além disso, alterar e ajustar respostas já existentes, ou ainda criar novas respostas, tornando o repertório comportamental cada vez mais otimizado e adaptado ao ambiente.

A crescente elaboração dos circuitos neurais, principalmente em primatas, ao longo do processo evolutivo, provavelmente pressionada por fatores ambientais, pode ser entendida como uma consequência da seleção de ações mais vantajosas (organizadas por circuitos “pré-motores”, acidentalmente mais complexos) em resposta à identificação seletiva de estímulos específicos do meio ambiente (realizada por circuitos “perceptivos”, casualmente mais elaborados). Podemos, então, conjecturar que, ao tornar-se cada vez mais complexo, o funcionamento dos circuitos neurais que organizam a integração sensório-motora expressa, de forma quase sempre simultânea e paralela, aquilo que nossa compreensão, ainda primitiva e fragmentária, chama de “percepção”, “atenção”, “aprendizado”, “memória”, “ação” e, por fim, “consciência”. Esses rótulos estão longe, em sua maioria, de uma definição completa e consensual. Eles são, mais provavelmente, o resultado das limitações que ainda temos em compreender a essência do funcionamento do sistema nervoso, não se constituindo em entidades separadas e independentes da função neural.

No entanto, considerando que não temos, ainda, uma base conceitual satisfatória na qual esses rótulos possam se integrar de maneira coerente, vamos tomá-los emprestados como veículos temporários que nos levarão um passo adiante na descrição daquilo que chamamos de “funções cognitivas”.

Vamos começar por uma discussão sobre os mecanismos que levam o ser humano (mas também outros primatas e mamíferos de forma geral) a ter uma **percepção** do mundo, em que “perceber” algo, derivado do latim, significa “apoderar-se” dele. Logo veremos que não há percepção sem que alguma forma de **atenção** esteja em jogo. É só por meio da percepção atenta que temos de um estímulo que sentimos, de um evento que presenciamos ou de uma resposta que emitimos, que poderemos mais tarde nos lembrar desse objeto, desse evento ou dessa resposta, resga-

tando uma **memória** arquivada por meio de um processo de **aprendizado**. E, de forma um tanto óbvia, todo trabalho investido em se “apoderar” do mundo, “arquivá-lo” e “resgatá-lo” seria inútil e sem sentido se não usássemos essa informação na organização e emissão de uma **ação** sobre o mundo, com ele interagindo de forma contínua e coerente, permitindo nossa permanência nesse mesmo mundo, apesar de seus constantes desafios.

PERCEPÇÃO

Como um modelo sensorial adequado, a fisiologia da visão nos oferece elementos muito úteis na descrição e compreensão dos mecanismos fundamentais que levam não só à percepção, mas também a aspectos essenciais da atenção e memória. Assim, o sistema visual será aqui utilizado como exemplo, sendo que muitas das conclusões a que chegaremos são também válidas em outras modalidades sensoriais. Recomenda-se, portanto, que o leitor, caso ainda não tenha assim procedido, dedique algum tempo à leitura do capítulo que trata desse assunto (Capítulo 13, Visão).

A **visão** é uma das mais importantes modalidades sensoriais em nossa espécie. E mesmo sendo uma das mais estudadas e, até certo ponto, bem compreendidas, restam ainda inúmeras questões fundamentais que precisam ser respondidas. Embora possamos entender muitos mecanismos celulares que fundamentam a detecção de bordas ou a discriminação de diferentes comprimentos de onda, não compreendemos, com detalhes satisfatórios, o processo pelo qual esses mecanismos nos levam à percepção de forma, ou à experiência vívida de percebermos cores. Este não é um problema a ser resolvido apenas pela Neurofisiologia, e tem recebido a contribuição crescente de diferentes áreas do conhecimento, com o esforço de neurocientistas, físicos, filósofos e cientistas da computação. Uma das principais questões em debate é o mecanismo pelo qual as informações visuais, processadas em paralelo pelo sistema nervoso, são fundidas em uma única e coerente **unidade perceptiva**. Por exemplo, ao observarmos uma maçã vermelha caindo de uma macieira, o que veremos, provavelmente, será uma maçã vermelha caindo de uma macieira. Essa frase poderia parecer tola e sem sentido se não soubéssemos, a partir do que se conhece sobre a fisiologia visual, que as várias características que definem essa cena visual são detectadas, analisadas e processadas por diferentes subsistemas neurais. Identificarmos a fruta como uma maçã vai depender, essencialmente, da análise de sua forma, processada pela via parvocelular-interblob que, como discutido no Capítulo 13, é relacionada com o **que** vemos. O processamento de suas características cromáticas, que também auxilia na sua identificação, é realizado por uma via paralela, que se origina em células ganglionares responsivas a diferentes comprimentos de onda e se projeta ao córtex visual por intermédio das vias koniocelular e parvocelular-blob. Um terceiro subsistema, projetando-se por meio da via magnocelular, estará envolvido no processamento de seu movimento e de suas relações espaciais, associado, portanto, a **onde** vemos a maçã. Ao final desse processamento, distribuído por diferentes áreas e processado por diferentes módulos neurais, essas informações irão se unir de alguma forma, ainda não compreendida, nos fornecendo não um conjunto de caracterís-

ticas fragmentadas e separadas, mas sim uma percepção unitária e coerente da cena visual.

Exceto pelas características ópticas do olho, o sistema visual não possui nada em comum com uma câmera fotográfica ou de vídeo. O processo de percepção visual não é uma reprodução fiel da realidade exterior. Mas, ao contrário, é um processo ativo de reconstrução e recriação dessa realidade, que possui características próprias, sem obrigatoriamente refletir fielmente a realidade externa, o que quer que ela seja. A Figura 22.1 exemplifica esse processo de reconstrução, o qual é determinado por um grande número de fatores, desde a organização morfológica e funcional do nosso sistema nervoso, comum à espécie, até fatores individuais, como aqueles relacionados à história particular de um indivíduo, incluindo os processos de maturação ontogenética, seu aprendizado, suas memórias e sua cultura.

Poderíamos fazer uma analogia, talvez ingênua mas útil, entre o processo de percepção visual e o processo de digestão e utilização dos alimentos. Uma proteína seria o nosso estímulo visual, representando algo de real encontrado no mundo exterior. Nós ingerimos proteínas, pois somos formados por elas, mas uma proteína uma vez ingerida será digerida e fragmentada em seus aminoácidos, comuns a muitas outras proteínas, da mesma forma que nosso sistema visual recolhe, inicialmente, características fragmentárias, tais como bordas, comprimentos de onda, posições e movimentos, comuns também a outros. Os aminoácidos, uma vez absorvidos e conduzidos aos locais apropriados de processamento, serão novamente reunidos, não reproduzindo necessariamente a mesma estrutura protéica da qual vieram, mas uma nova proteína reconstruída de acordo com regras bastante particulares, nesse caso derivadas de nosso código genético. Analogamente, as características de um estímulo visual fornecerão os elementos básicos a serem utilizados na construção de uma realidade visual própria, condicionada, dentre outros, por aqueles fatores individuais mencionados acima. Obviamente essa construção não é arbitrária, mas obedece a um conjunto de condições impostas por pressões seletivas ocorridas durante o processo evolutivo, e que definiram a arquitetura morfofuncional de nosso sistema nervoso.

A relação entre nossas construções mentais acerca do mundo e o próprio mundo foi extensamente investigada pelos filósofos empiristas, que realizaram uma detalhada análise do processo perceptivo. John Locke (1632-1704) distinguia **qualidades primárias**, que seriam propriedades do mundo como a extensão e o movimento, de **qualidades secundárias**, que seriam construções do nosso sistema nervoso, como a cor ou o cheiro. George Berkeley (1685-1753) defendeu a idéia de que tudo o que possuímos são nossas percepções: *Esse est percipi* (ser é ser percebido); não há qualquer coisa fora da mente humana, nos diz ele. Dessa maneira, não existiriam qualidades primárias, como queria Locke, mas somente qualidades secundárias. Em sua obra, Berkeley chega à conclusão que nosso conhecimento do espaço e das dimensões e solidez dos objetos deve ser adquirido por meio da sensibilidade tátil e de nossa movimentação pelo ambiente. Mesmo a percepção de causalidade, pedra angular da atividade científica, poderia ser entendida, segundo David Hume (1711-1776), como uma crença, um hábito mental.

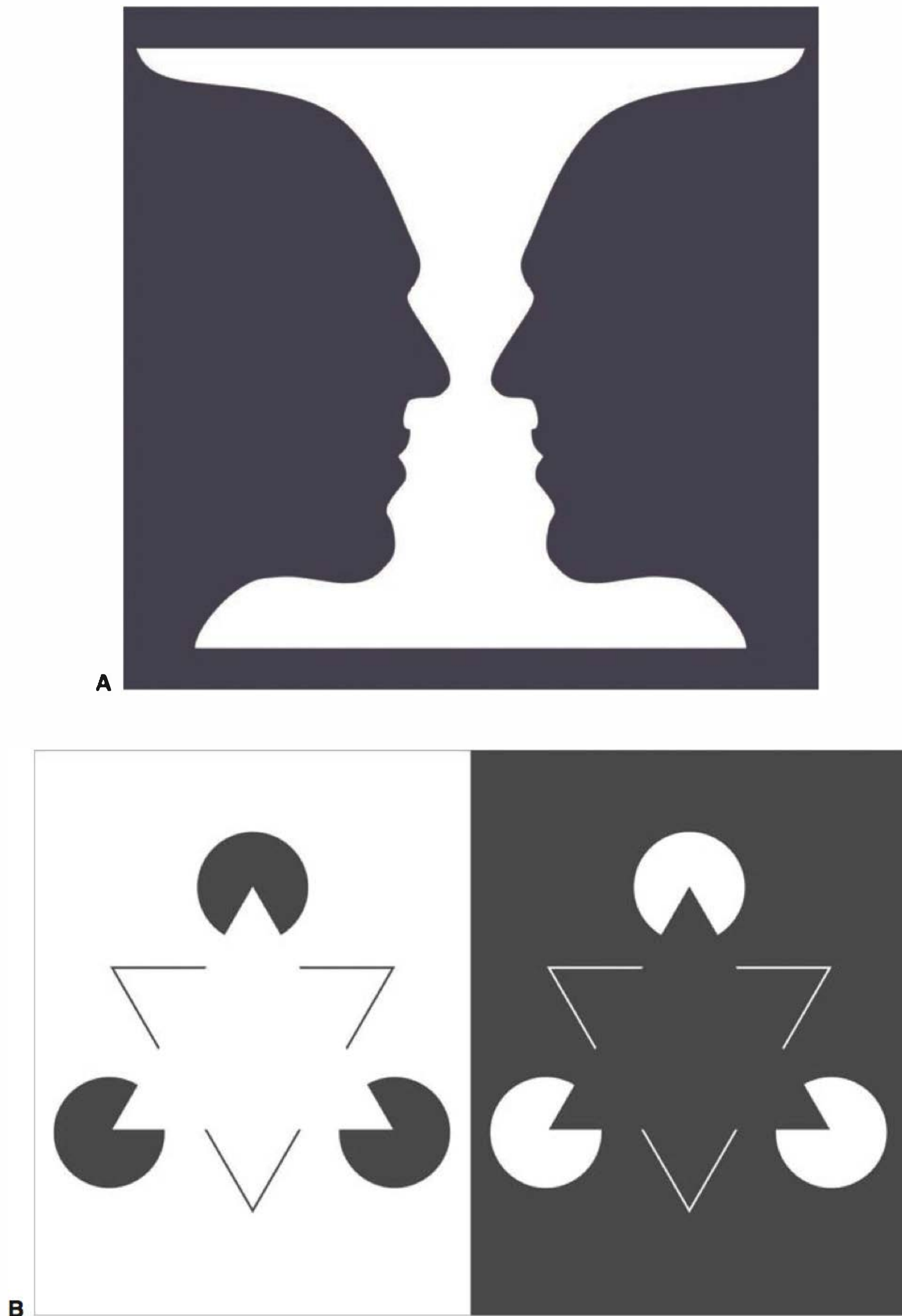


Fig. 22.1 Em A podemos identificar ou um vaso branco com fundo escuro, ou o perfil de duas faces contra um fundo claro. Na verdade, ambas as possibilidades são reconstruções do nosso sistema visual a partir de um único estímulo. No triângulo de Kanizsa, mostrado em B, podemos enxergar os contornos de triângulos inexistentes, produzidos pelas relações espaciais dos outros elementos presentes na figura.

Segundo o médico e físico alemão Hermann von Helmholtz (1821-1894), nossa percepção é construída por meio de inferências que inconscientemente fazemos sobre o mundo à nossa volta. Essas inferências são contrastadas com informações que o organismo colhe do ambiente. Cada vez que essas expectativas não são correspondidas, ajustamos nossos perceptos, criando novas inferências e testando

novas conjecturas. A idéia de que nossa percepção dê-se de maneira indireta, por meio de confirmações de expectativas, foi defendida por vários psicólogos do século 20, como Irving Rock (1922-1995) e Richard Gregory (1923-). Esses pesquisadores demonstraram experimentalmente a participação das expectativas do observador no processo perceptivo. Normalmente, não nos damos conta de que

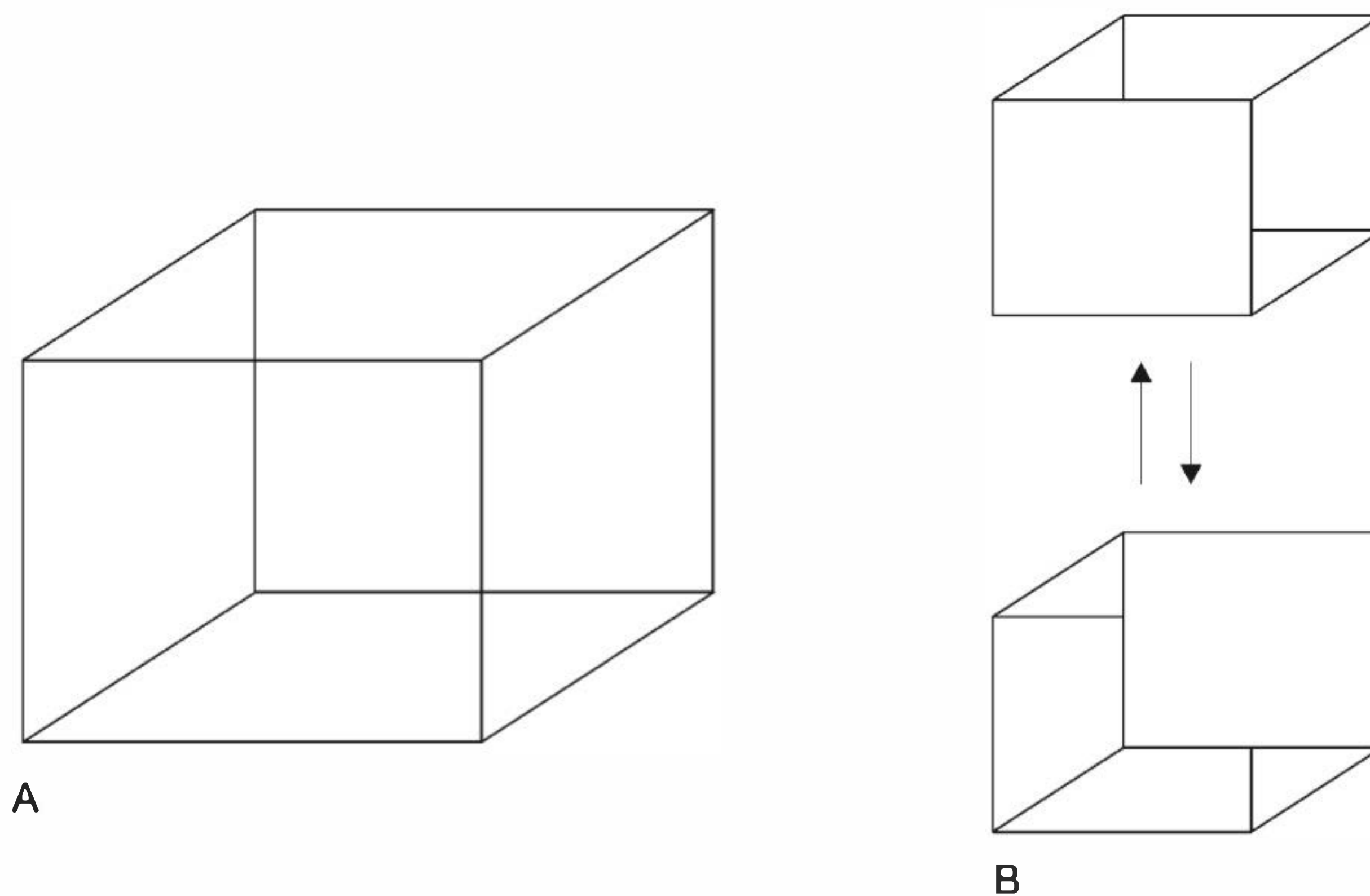


Fig. 22.2 Cubo de Necker (A) e as duas perspectivas pelas quais o percebemos (B).

grande parte daquilo que percebemos cotidianamente é uma construção ativa do nosso sistema nervoso. O psicólogo e filósofo inglês William James (1842-1910) escreveu ao fim do século 19: "Quando escutamos um orador que fala ou lê uma página em voz alta, muito do que pensamos ver ou ouvir é, de fato, suprido pela nossa memória."

Vamos examinar essa questão por meio de um exemplo muito simples. Olhe a Figura 22.2A e diga para si mesmo o que vê:

Imagino que a resposta tenha sido "um cubo". No entanto, talvez uma descrição mais precisa fosse: "quatro segmentos de reta verticais, quatro horizontais e quatro oblíquos combinados em uma dada configuração." Embora estranha, essa descrição não é mais artificial do que dar o nome de "cubo" (um sólido geométrico, tridimensional) a uma figura plana, bidimensional. Quando olhamos para um cubo real, a imagem projetada em nossas retinas é inapelavelmente bidimensional. É só a partir de nossa interação com o mundo (e com cubos), mediada pela totalidade de nossos sentidos, que aprendemos que aquela imagem corresponde (quase sempre) a cubos de verdade. O aprendizado é fundamental, já que o mundo "real" tridimensional é mapeado visualmente em um mundo "perceptivo" bidimensional, sendo que, nesse processo, informação é perdida e ambigüidades são geradas. Como nosso sistema visual evoluiu por muito tempo antes que a arte rupestre fosse concebida, nossa percepção foi moldada no sentido de "reconstruir", sempre a partir de projeções bidimensionais (e ambíguas), os objetos tridimensionais que mais provavelmente são responsáveis por induzir àquela dada projeção.

Outro fenômeno perceptivo bastante significativo pode ser observado a partir do mesmo "cubo" da Figura 22.2: podemos vê-lo de duas formas diferentes e mutuamente exclusivas, transitando de uma a outra (Figura 22.2B). Esse fenômeno revela que não só uma mesma imagem retiniana pode corresponder a dois ou mais objetos, mas também um

mesmo objeto pode induzir à construção de dois ou mais perceptos distintos.

Embora consideremos essas diferentes percepções de um "cubo" como ilusões visuais, a relação entre percepção e ilusão é ainda mais estreita do que imaginamos. Voltando ao exemplo da maçã, ao vermos a fruta vermelha caindo de uma macieira, temos uma sensação de unidade, na qual cor, forma e movimento estão associados a um único e mesmo objeto. Essa unidade perceptiva depende de uma atividade neural que, embora dispersa por diversos circuitos corticais, manifesta um estado de coerência espaço-temporal que define o percepto gerado. Assim, a ambigüidade perceptiva contida no "cubo" da Figura 22.2 possui, como correlato neural, a atividade de dois conjuntos de neurônios sensoriais (ou de dois diferentes estados neurais) que competem entre si pela representação de duas distintas categorias perceptivas. Pequenas perturbações exógenas (na própria estimulação) ou endógenas (um esforço atencional voluntário, por exemplo) podem favorecer o predomínio temporário de um percepto sobre o outro.

Como vimos no Capítulo 13 (veja, em particular, a Figura 13.15), a partir de aspectos muito simples como bordas e orientações, o sistema visual vai construindo padrões cada vez mais gerais, complexos e abstratos, culminando por chegar em perceptos específicos, pertencentes a categorias definidas, tais como objetos e faces. Podemos utilizar os conceitos de **especialização funcional** e **processamento hierárquico**, típicos do sistema visual e de outros sistemas sensoriais, para tentarmos compreender como chegamos à percepção de faces, objetos e lugares, categorias que parecem ter sido, e ainda são, muito importantes no processo evolutivo de primatas e outros mamíferos. Assim, a partir da detecção de bordas, seguida da discriminação de suas orientações e da definição e do preenchimento de superfícies, as vias visuais vão, de maneira gradual e hierárquica, construindo estruturas cada vez mais complexas. No entanto, vias visuais paralelas, especializadas no pro-

cessamento de determinados aspectos, utilizam diferentes elementos extraídos de uma cena visual: por exemplo, a **via parvocelular** utiliza sua grande resolução espacial para extrair elementos espaciais que serão empregados na construção da forma de um objeto; a **via koniocelular**, colaborando com as demais, extrai informações cromáticas que, juntamente com informações de forma irão contribuir para o reconhecimento de um objeto; e a **via magnocelular** extrai relações espaciais e de movimento, que irão complementar a caracterização do percepto final. Em síntese, vias especializadas (mas que interagem ao longo de seus processos paralelos) vão executando, gradual e hierarquicamente (mas não sem a presença de um intenso e contínuo processo de retroalimentação), um processo de **construção perceptiva** que culmina na formação de perceptos pertencentes a categorias definidas, e que dependem da atividade de áreas relativamente específicas do córtex cerebral, localizadas topograficamente com alguma precisão (Figura 22.3).

Os subsistemas que processam a informação visual exibem uma extensa interação em vários estágios desse processamento neural. A integração de um conjunto de características visuais em uma unidade perceptiva é um processo realizado em vários estágios e também distribuído por vários módulos neurais. Não há uma área cortical única e bem localizada que receba o processamento das várias áreas visuais que operam em paralelo, e que seja responsável por uma única e grande “síntese perceptiva”. Não só o córtex visual, mas o conjunto de áreas corticais envolvidas no processamento sensorial está utilizando uma estratégia, empregada na geração de uma percepção visual integrada, ainda muito longe de ser compreendida em toda sua abrangência.

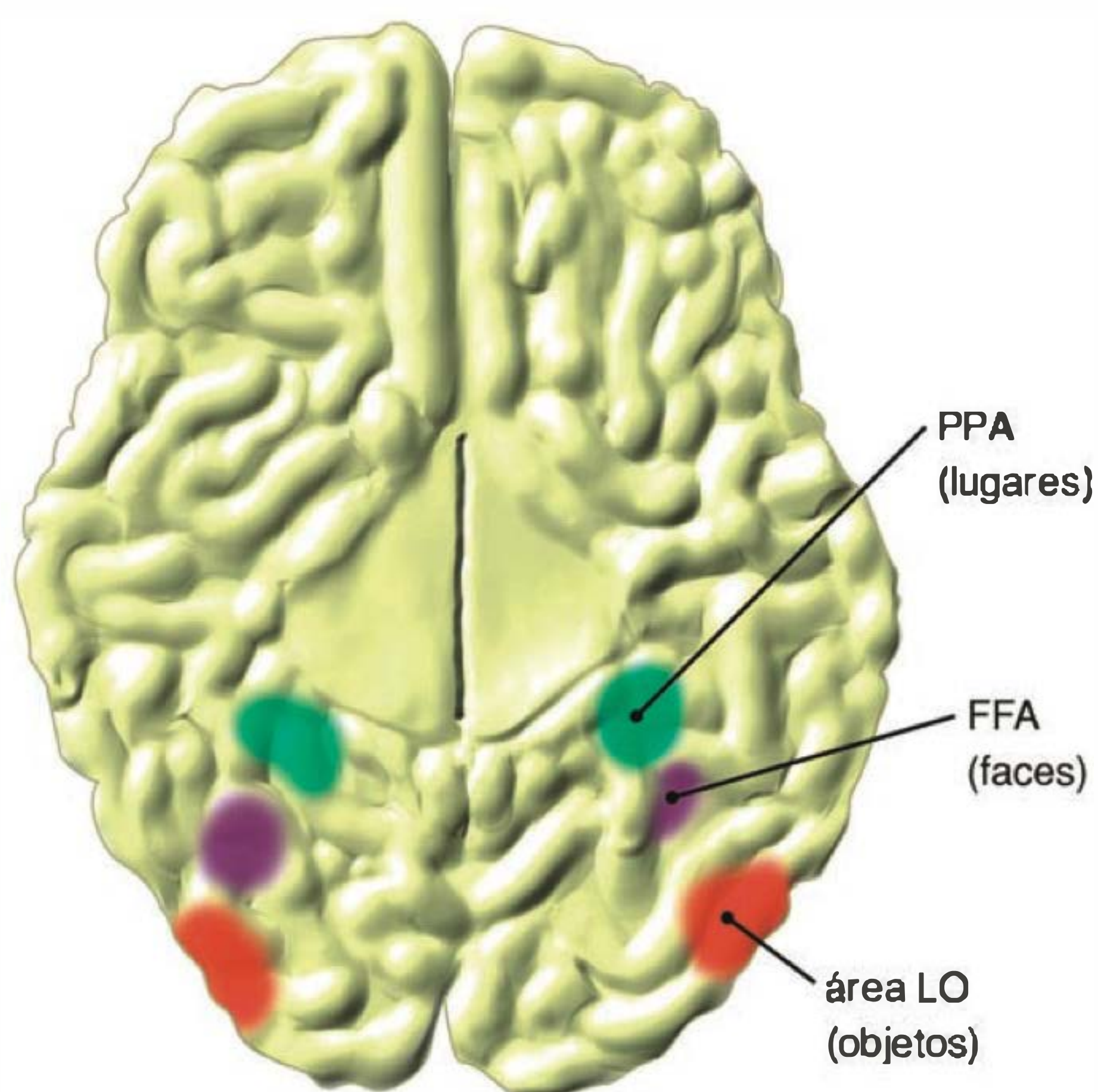


Fig. 22.3 Imagem de ressonância magnética nuclear funcional exibindo áreas corticais envolvidas no processamento de objetos, faces e lugares. PPA, área para-hipocampal de lugares; FFA, área fusiforme de faces; LO, área occipital lateral.

ATENÇÃO

Estudos neurofisiológicos e psicofísicos têm demonstrado que o processo de unificação perceptiva das características de uma imagem, e conseqüente construção de uma realidade visual, freqüentemente exige a participação de **atenção**. Mecanismos pré-atencionais serviriam como um sistema de varredura mais rápida, detectando as características mais gerais de um objeto, dependendo de propriedades mais simples, como bordas e contornos. Processos atencionais estariam envolvidos na identificação de características mais sutis de um objeto e combinações mais complexas dessas características. Grande parte da informação sensorial recebida pelo sistema nervoso deve ser filtrada e eventualmente descartada. Mesmo considerando a possibilidade do processamento paralelo e simultâneo dessa informação sensorial, a utilização final dessa informação, de maneira coerente, é limitada por mecanismos de atenção seletiva. Esses mecanismos filtram e descartam algumas características de um estímulo enquanto realçam outras, que vão ser postas em evidência em nosso processo de percepção consciente.

A **atenção visual** envolve ou o aumento da descarga de neurônios que respondem a um estímulo de interesse, ou a atenuação dessa descarga em resposta a estímulos irrelevantes. O **córtex parietal posterior**, cuja participação em mecanismos atencionais é há muito conhecida a partir de estudos clínicos, tem sua relevância também confirmada por estudos eletrofisiológicos e de neuroimagem mais recentes. Observa-se que quando focalizamos nossa atenção sobre um objeto no campo visual, mesmo que ainda não estejamos olhando para o mesmo, neurônios localizados no córtex parietal posterior exibem um aumento na freqüência de sua descarga. Já o movimento dos olhos em direção ao objeto em questão conduz a um aumento concomitante na atividade de células localizadas no **colículo superior** e **córtex visual primário**.

Foi Herman von Helmholtz, no século 19, quem primeiro demonstrou a possibilidade de voluntariamente desviar o seu foco atencional para a região do espaço onde um estímulo era esperado sem, no entanto, mover os olhos. Essa dissociação entre o local para o qual olhamos (dirigimos nossos olhos) e o local que atendemos (dirigimos nossa atenção) caracteriza o que se denomina **atenção implícita** ou **encoberta**. O desvio da atenção visual é **explícito** quando movemos nossos olhos paralelamente ao movimento de nosso “foco” atencional.

No início do século 20, mostrou-se que a atenção podia ser automaticamente capturada por um estímulo de apresentação abrupta no campo visual, e nos anos 80 já se encontrava consolidada a dicotomia entre os mecanismos de orientação da atenção, nos quais se contrapõem processos **voluntários** e **automáticos** de alocação atencional ou, de forma equivalente, processos **endógenos** e **exógenos**. Assim, teríamos de um lado um processo de orientação caracterizado por ser **endógeno**, **voluntário**, **intrínseco** ou **controlado**, e de outro um processo **exógeno**, **automático**, **extrínseco** ou **reflexo**. Na alocação endógena da atenção, decidimos, por exemplo, que devemos alocar nossa atenção visual a uma dada região do espaço, ou nossa atenção auditiva a uma dentre muitas pessoas falando ao mesmo tempo. Na alocação exógena, um estímulo captura automaticamente nossa atenção, como um objeto que surge repentinamente na periferia de nosso campo visual, ou o nosso próprio nome falado em voz alta.

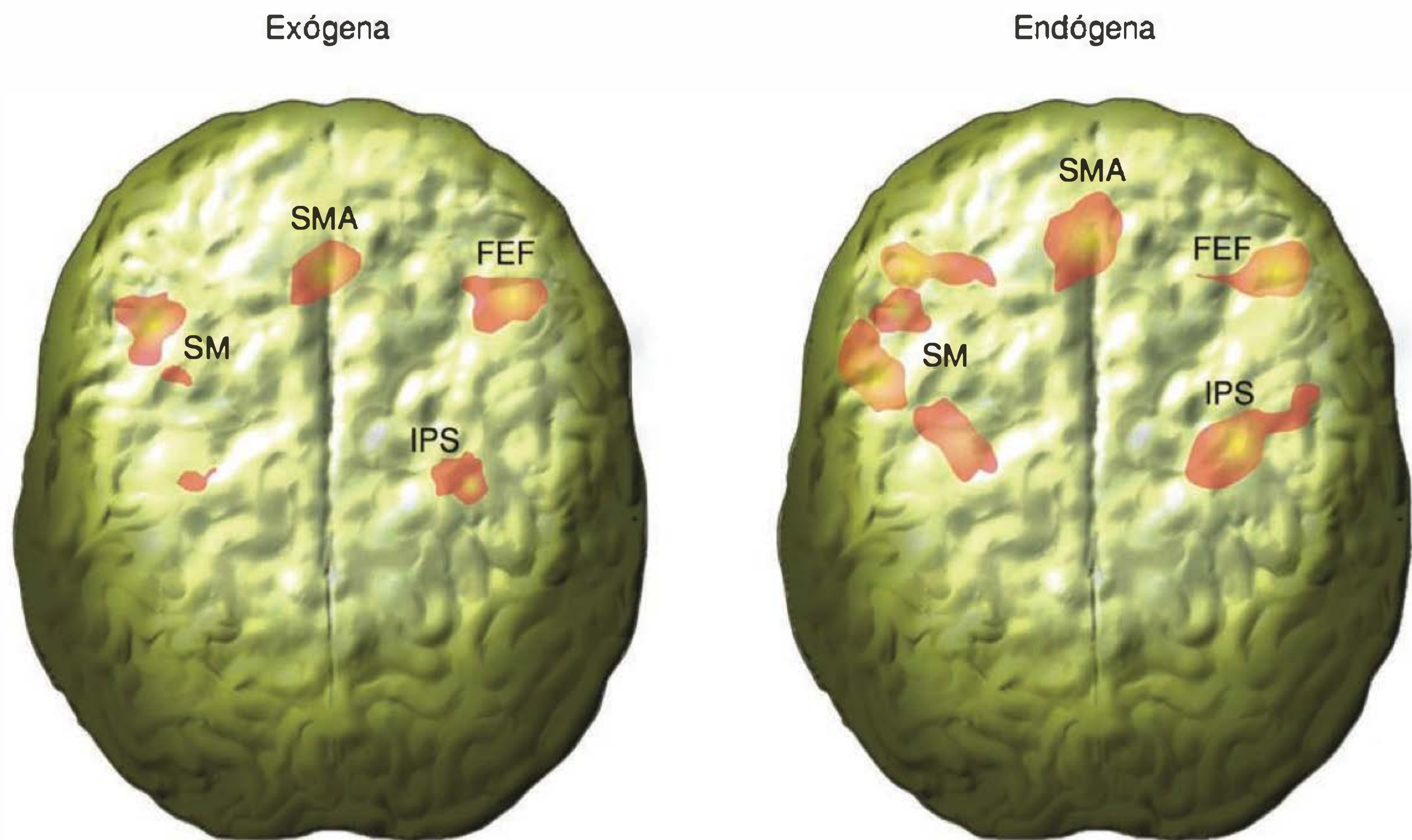


Fig. 22.4 Imagens de ressonância magnética nuclear funcional exibindo áreas corticais que se ativam em tarefas envolvendo a alocação da atenção endógena e exógena. Ambos os tipos de alocação recrutaram circuitos envolvidos na orientação visuo-espacial, mostrando grande superposição em seus padrões de ativação cortical. SM, áreas sensoriomotoras primárias; SMA, área motora suplementar; FEF, campo ocular frontal; IPS, sulco intraparietal. (Modificado de Kim et al.)

É possível que o que chamamos de “atenção automática” (exógena) e “atenção voluntária” (endógena) sejam apenas dois representantes de um **contínuo** de processos modulatórios (facilitatórios e inibitórios) que operam ao longo dos vários estágios neurais (os quais também se constituem, obviamente, em um contínuo funcional). De uma perspectiva puramente operacional, podemos conceber “atenção” como um processo que organiza múltiplas áreas neurais para que funcionem em consonância durante uma tarefa em curso. Resultados recentes indicam que o **núcleo pulvinar do tálamo** possa agir como um centro coordenador da atenção espacial, vinculando mapas visuais em múltiplas áreas corticais. O pulvinar, por sua vez, seria influenciado por informações **oriundas dos córtices frontal e parietal**, e também do **colículo superior**, um importante processador de informações visuo-espaciais.

Em síntese, tanto no caso de mecanismos exógenos quanto endógenos de alocação atencional, parece ser decisiva a atuação de circuitos fronto-parietais (Figura 22.4) possivelmente interagindo, de forma direta ou indireta, com estruturas subcorticais, tais como núcleos talâmicos e colículo superior. Essa rede fronto-parietal, interagindo com circuitos subcorticais com os quais se conecta, promoveria a seleção de aspectos sensoriais que competem pelo processamento cortical, priorizando um dado subconjunto em função de múltiplos fatores definidos pela tarefa em curso. Esse subconjunto selecionado ganharia, então, acesso a módulos neurais que conduziriam à sua percepção, ao seu armazenamento na memória e à sua utilização

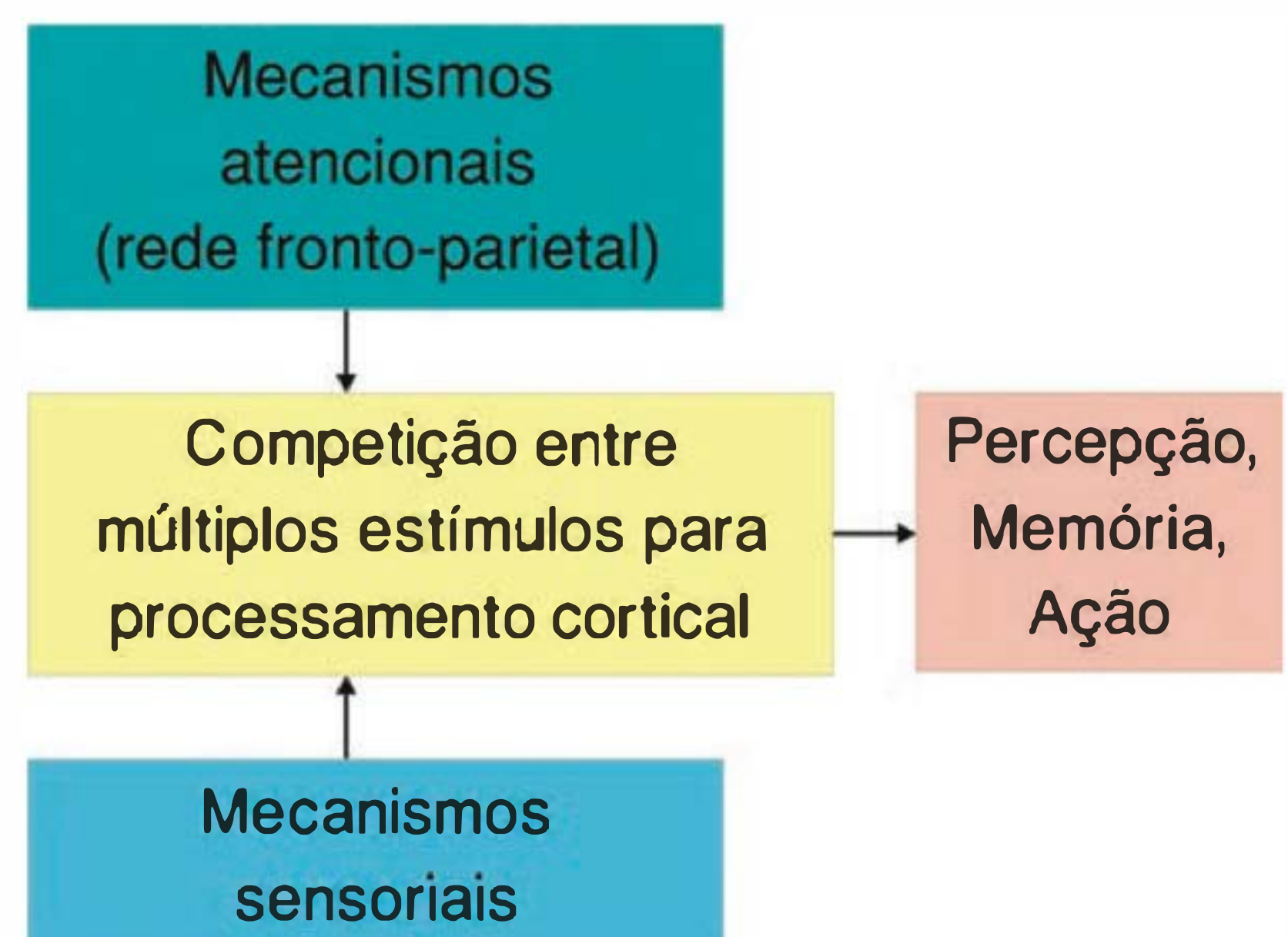


Fig. 22.5 Esquema mostrando o papel das redes fronto-parietais no processo de seleção de características sensoriais que competem pelo processamento cortical.

na tomada de decisões, definição de escolhas e emissão de respostas motoras (Figura 22.5).

MEMÓRIA

Podemos dizer, sem grandes riscos de errar, que a capacidade de adquirir, manter durante um certo tempo e poder finalmente recuperar uma informação relevante é a que causa o maior impacto em nossas vidas, quer na rotina

cotidiana, quer ao longo de muitos anos. Pois é justamente no cerne dessa capacidade que reside o que denominamos **memória**. Saber o caminho de volta para casa, reconhecer os rostos de amigos e familiares, anotar um número na agenda logo depois de o termos ouvido, fazer uma chamada telefônica sem olhar a agenda, andar de bicicleta, contar o que fizemos naquele fim de semana, e até mesmo saber quem somos: todas essas habilidades dependem estritamente de algum tipo de memória.

Como podemos depreender a partir desses exemplos, essas habilidades incluem coisas muito diferentes, tais como reconhecer um rosto, ou saber um número de telefone, que certamente são capacidades distintas de saber, como andar de bicicleta, por exemplo. Nesse caso, a diferença reside na qualidade daquilo que é armazenado em nossas memórias: um fato ou um nome, de um lado, e um procedimento (p. ex., andar de bicicleta), de outro. Memórias podem diferir também quanto às suas características temporais: reter na memória um número de telefone até anotarmos na agenda, saber o que andamos fazendo no último fim de semana, ou poder narrar em detalhes um episódio de nossa infância. Desde que procuremos manter, sempre, uma atitude cautelosa e questionadora, podemos fazer uso de classificações, que sempre têm a aparente vantagem de colocar “ordem na casa”. Vamos a elas.

Nossas memórias podem ser agrupadas em duas grandes classes, diferindo pelo **conteúdo** daquilo que armazenamos: uma classe de memória relativa a fatos, conceitos e nomes, por exemplo, denominada **memória declarativa**, e uma classe relativa a habilidades motoras, denominada **memória de procedimento**. Existem vários sinônimos para essas duas classes, sendo a primeira também rotulada de memória **explícita** ou **com registro**, e a segunda também denominada **implícita**, **sem registro** ou **não declarativa**. Portanto, em nossos exemplos, andar de bicicleta depende extensamente de memórias de procedimento (não declarativas), enquanto contar a alguém que andamos de bicicleta depende de memórias declarativas. Um outro critério usado para distinguir nossas memórias é a sua duração. Lembrar um número até ser anotado na agenda requer uma **memória de curta duração**, enquanto os fatos de nossa infância dependem de uma **memória de longa duração**. A memória de curta duração pode ainda ser dividida em **memória imediata** e **memória de trabalho** (ou “operacional”). A memória imediata delimita aquilo que podemos manter em mente a partir do momento em que a informação nos é oferecida. Possui uma capacidade limitada, ou seja, não podemos manter muitos itens, ao mesmo tempo, em nossa memória imediata, e possui também uma duração limitada. A não ser que utilizemos alguma estratégia, essa memória irá se dissipar, em um tempo que vai de segundos a minutos. Com algum esforço, podemos prolongar a permanência de um objeto mental na memória imediata (p. ex., repetindo um nome ou repassando mentalmente uma sequência de eventos), assim transformando-a em uma memória operacional. Se essa tarefa se repetir um certo número de vezes (cujas quantidades, muito variáveis, dependem de inúmeros fatores, tais como a motivação, aptidão e idade do indivíduo, ou a relevância do estímulo), o conteúdo da memória operacional poderá ser mantido como uma memória de longa duração.

Quadro 22.1 Um mundo novo a cada dia

Em um famoso caso clínico, o paciente H.M., estudado pela psicóloga canadense Brenda Milner a partir de meados do século 20, ilustra uma clara dicotomia entre memórias declarativas e de procedimento. Tendo parte de seu lobo temporal removida, bilateralmente, em uma tentativa de se tratar um quadro incapacitante de epilepsia, H.M. apresentou, após a cirurgia, graves déficits de memória. Como principal característica, era incapaz de formar memórias de longa duração a partir de memórias de curta duração, as quais era capaz de manter vívidas pelo breve intervalo de tempo em que se mantinha focalizado nelas, até ser distraído ou desviar sua atenção para uma outra tarefa. Ao longo dos anos em que foi estudado por Brenda Milner, durante muitas horas de sessões experimentais, H.M. acreditava estar sendo apresentado a ela pela primeira vez, a cada vez que a encontrava. Isso acontecia com todas as pessoas, coisas ou fatos que H.M. veio a conhecer depois da cirurgia, não sabendo o que tinha comido no almoço, pouco tempo após a refeição, ou sequer se já tinha realmente almoçado.

A remoção cirúrgica de regiões do lobo temporal medial não impediu H.M. de manter fatos ou idéias novas em sua memória de curta duração, também não o impedindo de se lembrar de velhos fatos, nomes ou rostos, guardados em sua memória de longa duração. Sua deficiência estava na impossibilidade de transformar memórias de curta duração em memória de longa duração, ou seja, um mau funcionamento do processo de armazenamento, por um longo prazo, de uma nova informação. No entanto, quando testado em sua capacidade de adquirir e reter informações associadas a habilidades motoras (como desenhar um objeto a partir de sua imagem invertida em um espelho), H.M. mostrou-se tão capaz como um indivíduo normal. Em conclusão, sua cirurgia havia comprometido devastadoramente os sistemas responsáveis pela memória declarativa, poupando aqueles envolvidos na memória de procedimento. Além disso, nenhum déficit era observado na manutenção, por um tempo limitado, de uma memória de curta duração, nem na revocação de informações guardadas, previamente à cirurgia, na memória de longa duração.

Uma das razões pelas quais essa classificação das memórias em “declarativa” *versus* “de procedimento”, e de “curta duração” *versus* “longa duração” encontra respaldo em grande parte dos neurocientistas é o acúmulo de evidências anatômicas, fisiológicas e clínicas que apontam para uma estreita relação entre áreas e mecanismos do sistema nervoso central, de um lado, e essas características qualitativas e temporais das nossas memórias (veja o Quadro 22.1).

Devemos entender “memória” não como uma entidade única e homogênea, sob responsabilidade de um “centro” especializado em nosso sistema nervoso. Um vislumbre possivelmente mais verdadeira é aquela segundo a qual “memória” é um “processo”, particularizado em função de aspectos tais como a duração, a finalidade e a modalidade sensorial da informação que precisa ser armazenada. Acredita-se que tanto na memória declarativa quanto na de procedimento diversas áreas corticais e subcorticais participem de maneira cooperativa, levando à formação de um **engrama**, distribuído por circuitos neurais que participam

daquele particular tipo de memória. Por engrama entendemos justamente o conjunto de modificações neurais resultantes de uma dada experiência, constituindo-se, portanto, no registro mnemônico dessa experiência.

O engrama de memórias de procedimento depende de circuitos neurais que envolvem, provavelmente, estruturas tais como os núcleos da base, o cerebelo, a amígdala, e também circuitos corticais sensoriais e motores com os quais se comunicam. Não podemos esquecer, no entanto, que mesmo a modificação de uma resposta motora reflexa, relativamente simples, intermediada pela plasticidade sináptica de nossa medula espinal, pode ser considerada como um tipo válido de memória de procedimento. Na verdade, um tipo de memória poucas vezes discutido é o que trazemos em nossos genes, ou seja, uma memória “filogenética”. Um bebê não precisa ter aulas de sucção antes de ser amamentado pela primeira vez, embora esse comportamento exija uma interação bastante complexa de movimentos coordenados, tais como sucção, deglutição e respiração. Os engramas necessários a esse e a muitos outros comportamentos já vêm codificados em nossos cérebros, ao nascermos, e são provavelmente os que mais decisivamente determinam, principalmente em não-primatas, se um indivíduo sobreviverá até a idade reprodutora.

No caso das memórias declarativas, o engrama também não está concentrado em um centro específico, mas distribuído por diferentes circuitos neurais. Uma dada memória compartilharia muitos dos circuitos neurais envolvidos na construção perceptiva daquela informação. Por exemplo, no caso da visão, as áreas corticais envolvidas no processamento de forma, cor e posição, e que contribuem para o reconhecimento perceptivo de um objeto, superpõem-se extensamente às áreas corticais responsáveis pela memória daquele mesmo objeto. Por isso, a exata codificação neural de um dado engrama, e portanto os circuitos pelos quais se distribui, depende dos detalhes de sua composição perceptiva, tais como as modalidades sensoriais (visão, audição, tato, olfação etc.) que o constituem e até mesmo o contexto no qual foi construído (lugar no qual estamos, estado emocional em que nos encontramos, efeito de drogas psicoativas etc.).

Os circuitos neurais responsáveis pela formação de um dado engrama, os quais envolvem córtices sensoriais primários, secundários e associativos, conectam-se reciprocamente com áreas do lobo frontal. Acredita-se que a manutenção de uma informação na memória operacional dependa da ação de circuitos frontais que, conectados bidirecionalmente com áreas corticais sensoriais, retroalimentariam esses circuitos em um processo de seleção “descendente” (em contraposição ao fluxo predominantemente “ascendente” da informação sensorial). Essa retroalimentação frontal contribuiria para o direcionamento seletivo das informações que devem ter prioridade em seu processamento, e eventual manutenção como uma memória declarativa persistente. Já essa transição para uma memória de longa duração dependeria do lobo temporal medial, responsável por consolidar o engrama de um dado item nos mesmos circuitos, paralelos e distribuídos, responsáveis pela construção perceptiva daquele item.

As estruturas do lobo temporal medial (Figura 22.6) que parecem ser decisivas no processo de transição de uma memória de curta duração para uma memória de longa duração são o hipocampo e áreas corticais circunjacentes

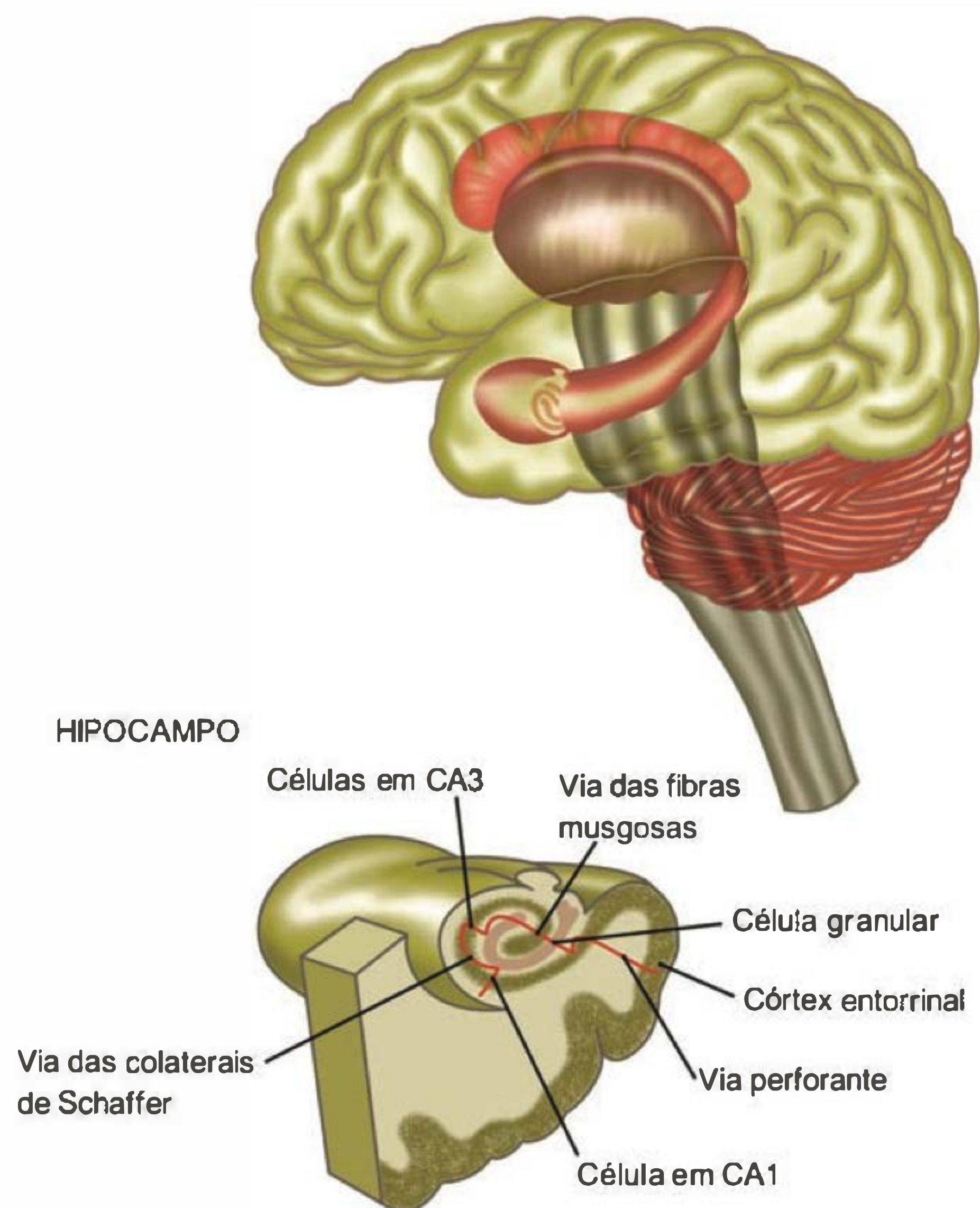


Fig. 22.6 Exposição do lobo temporal medial humano, mostrando o hipocampo, o córtex entorrinal adjacente e as vias que os conectam. (Modificado de Squire & Kandel, 2003.)

(córtex entorrinal, perirrinal e para-hipocampal). Além de conexões intrínsecas, essas estruturas conectam-se extensa e reciprocamente com um amplo conjunto de áreas corticais, contribuindo decisivamente para o processo de consolidação de uma memória declarativa de longa duração. Até que uma memória se consolide, processo gradual que pode levar de horas a anos, permanece suscetível a possíveis interferências. Ao longo do processo de consolidação, o papel dos circuitos do lobo temporal medial diminui gradativamente, estabelecendo-se uma memória de longa duração em redes neurais corticais não pertencentes àqueles circuitos temporais. Isso explica por que o lobo temporal medial, o qual participa na formação de memórias declarativas (tanto espaciais quanto não espaciais), não é requerido na revocação das memórias mais remotas, envolvendo ou não relações espaciais.

Os mecanismos celulares e subcelulares responsáveis pelos vários tipos de memória foram desvendados em estudos eletrofisiológicos e moleculares em primatas e em invertebrados, tais como a *Aplysia*. A razão pela qual até mesmo o estudo de invertebrados pode nos ajudar a entender a fisiologia da memória é a possível utilização, pelo processo evolutivo, de uma mesma “gramática” neuronal responsável pelos mecanismos de aprendizado (aquisição de uma informação) e memória (armazenamento e utilização dessa informação).

Ao longo da escala filogenética, a capacidade de adquirir e reter uma informação depende, ubiquamente, de altera-

ções plásticas no processo de transmissão sináptica. Essa plasticidade pode incluir mudanças tanto na efetividade ("força") de uma terminação sináptica já existente (p. ex., por meio da modulação na quantidade de neurotransmissor liberado na fenda pré-sináptica), quanto na quantidade de terminais pré-sinápticos apresentados por neurônios em uma dada via neural. Ou seja, a **plasticidade sináptica**, responsável, em última análise, por todos os processos envolvidos na formação e manutenção de uma memória, inclui tanto alterações funcionais (celulares e subcelulares) quanto rearranjos estruturais, que se refletem, por exemplo, no número de zonas ativas ou de terminais pré-sinápticos. A diferença essencial entre memórias de curta e longa duração decorre, fundamentalmente, do tempo requerido para que essas alterações sinápticas se estabeleçam.

AÇÃO

Em 1992, os neurocientistas Melvyn Goodale e David Milner propuseram uma divisão de trabalho para as vias visuais de primatas, que estudamos no Capítulo 13. De acordo com essa proposta, a via ventral estaria envolvida mais diretamente nos processos que levam à percepção, enquanto a via dorsal seria dedicada às operações neurais que conduzem à ação. Essa dicotomia das vias visuais em um sistema de "visão para percepção" e outro de "visão para ação" teve sua origem, principalmente, em estudos neuropsicológicos de casos clínicos, mas encontrando um grande subsídio também em estudos de neuroimagem e psicofísica humana, e registros eletrofisiológicos em primatas não-humanos.

O cerne desse modelo conceitual propõe que a via dorsal de "visão para ação", a qual se projeta de áreas visuais precoces (p. ex., V1 e V2) para o córtex parietal posterior, e que vimos estar envolvida no processamento de movimento e de relações espaciais, exerça um controle de circuitos visuo-motores subcorticais, filogeneticamente mais antigos, envolvidos na organização de atos motores. Já a via ventral, que se projeta majoritariamente ao lobo temporal e que vimos vincular-se ao processamento de forma e cor, por exemplo, forneceria uma representação rica e detalhada do mundo visual, necessária para operações cognitivas, tais como identificação e reconhecimento perceptivos. Dada essa nova proposta de divisão de tarefas, as vias visuais ventral e dorsal, chamadas por alguns autores de vias "**o que**" e "**onde**" poderiam ser denominadas, alternativamente, de vias "**o que**" e "**como**", já que a via dorsal guiaria a utilização da informação visual por módulos que planejam e executam um movimento (veja o Quadro 22.2).

A possível dissociação entre circuitos neurais destinados à percepção e à ação pode também ser investigada por meio de movimentos emitidos por pessoas normais em resposta a estímulos potencialmente ilusórios. Por exemplo, embora possamos ser "iludidos" perceptualmente quanto ao tamanho de um objeto, como no caso dos círculos de Titchener (Figura 22.7) e até reportemos verbalmente que o círculo rodeado por elementos pequenos é maior que aquele rodeado por elementos grandes, a distância entre os dois dedos (p. ex., polegar e indicador) que utilizaríamos para apreender o círculo interno seria essencialmente a mesma nas duas condições. Aqui também observamos uma dissociação entre o percepto gerado (onde existe uma discrepância ilusória de tamanhos), e a ação emitida, imune à mesma ilusão visual.

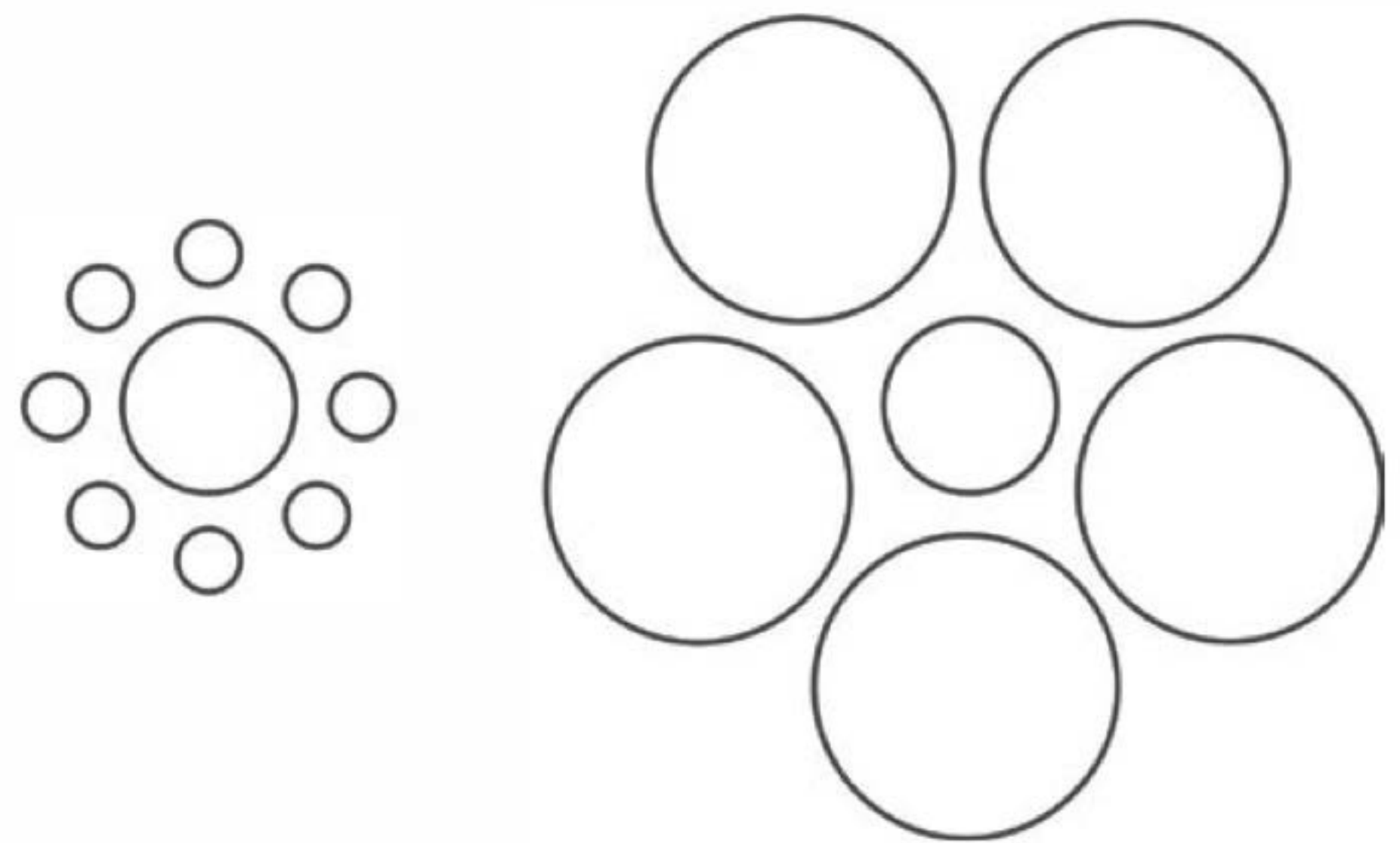


Fig. 22.7 Círculos de Titchener. Em função dos círculos adjacentes percebemos os dois círculos centrais como possuindo diferentes tamanhos, embora sejam iguais. Um movimento de apreensão, no entanto, resiste a essa ilusão.

Considerando plausível essa dicotomia das vias visuais em "visão para ação" e "visão para percepção", podemos nos perguntar, então, qual seria a utilidade prática da percepção visual, já que não estaria envolvida na organização imediata de ações motoras. Em outras palavras, por que, afinal, precisamos enxergar o mundo? Um primeiro cuidado é observar que essa dicotomia não exclui a participação da via ventral no planejamento e execução de ações motoras. O modelo proposto por Goodale e Milner coloca a via dorsal como um conjunto de circuitos que operariam em "tempo real", guiando movimentos em função de um fluxo contínuo e necessário de informação visual. Em outras situações, em que a organização de uma dada ação dependeria de uma informação guardada na memória (cujo conteúdo específico não esteja disponível

Quadro 22.2 Fazer sem ver

Um famoso caso clínico que fornece subsídio para o modelo proposto por Goodale e Milner é o oferecido pela paciente D.F., uma mulher que, quando jovem, sofreu envenenamento por monóxido de carbono, o que lhe causou uma lesão irreversível de uma região cortical localizada na área occipital lateral (LO), uma área pertencente à via ventral e que se acredita contribuir decisivamente para o reconhecimento de objetos (veja a Figura 22.3). Como principal déficit neurológico, D.F. é incapaz de indicar corretamente o tamanho, forma ou orientação de um objeto, tanto verbalmente quanto por meio de gestos manuais. No entanto, quando solicitada a alcançar e apreender um objeto com a mão, ela posiciona sua mão e dedos de forma bastante correlacionada com a orientação e o tamanho do objeto a ser segurado, sugerindo que os subsistemas visuais responsáveis por guiar o movimento estejam codificando essas relações espaciais (orientação e tamanho) de maneira essencialmente normal. A manutenção dessa capacidade visuo-motora estaria relacionada, segundo o modelo de Goodale e Milner, à preservação de regiões corticais circunjacentes ao sulco intraparietal anterior (AIP).

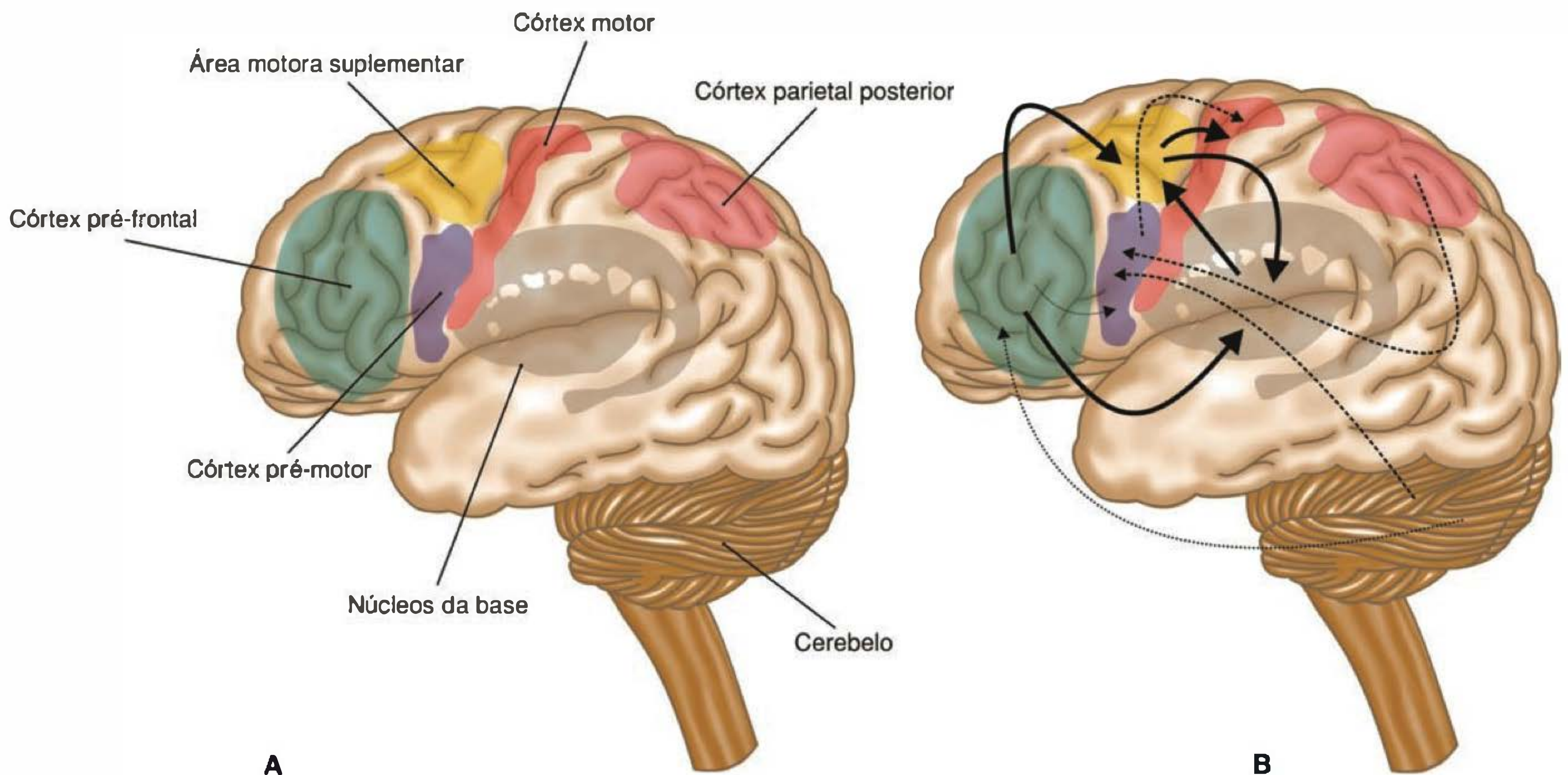


Fig. 22.8 (A) Principais áreas corticais e subcorticais envolvidas na motricidade. (B) Relação entre essas áreas expressada por alças de controle interno (linhas cheias) e externo (linhas interrompidas) da motricidade.

pelo sistema visual), o controle da ação passaria a ser mais dependente de circuitos que formariam e armazenariam uma representação perceptiva dos objetos, ou seja, os circuitos pertencentes à via ventral. Um exemplo simples é aquele em que deveríamos executar uma dada ação, apreender um objeto, por exemplo, depois que o mesmo tenha sido ocultado de nossa visão. Teríamos então que planejar e executar essa ação a partir de uma representação desse objeto (forma, tamanho e orientação) dependente, essencialmente, de uma construção perceptiva fornecida pela via ventral.

Esse modelo, segundo o qual as contribuições relativas das vias dorsal e ventral variam em função da origem externa ou interna das informações disponíveis, é coerente com o que sabemos sobre outras características fisiológicas da integração sensoriomotora. Acredita-se que o maior ou menor envolvimento de áreas corticais, e de outras regiões do sistema nervoso hierarquicamente relacionadas, dependa fundamentalmente dos fatores, internos ou externos, que guiam a execução de um movimento. Assim, a **área motora suplementar** (Figura 22.8) seria recrutada predominantemente em tarefas guiadas internamente. Em contraste, o **córtex pré-motor** torna-se mais dominante em tarefas que dependem de informações externas, nas quais o movimento é extensamente guiado, em tempo real, por aferências sensoriais. Consistente com essa síntese conceitual é a evidência anatômica de que a área motora suplementar recebe extensas projeções do córtex pré-frontal e dos núcleos da base. Em conjunto, essas estruturas integrariam informações relacionadas ao estado motivacio-

nal e aos objetivos internos do organismo. Por outro lado, o córtex pré-motor é extensamente innervado pelo córtex parietal posterior e pelo cerebelo, áreas essas relacionadas ao processamento de informações extraídas de várias modalidades sensoriais, tais como visão, audição e somestesia.

Devemos também levar em consideração que a execução de uma ação não se limita, em geral, a uma única oportunidade. Portanto, temos uma grande vantagem ao construirmos representações perceptivas do mundo, e guardá-las na memória, podendo usar essa informação em uma próxima oportunidade em que ações semelhantes sejam requeridas. Esse aprendizado permite um refinamento a longo prazo de nossas ações. Ao contrário do papel mais imediato, em tempo real, realizado pelos circuitos da via dorsal, cujo processamento requer a presença do objeto em nosso campo visual, os circuitos da via ventral permitem um escrutínio mais completo e duradouro do mundo, fornecendo subsídios para ações mais complexas, mais integrativas e de maior alcance adaptativo.

LEITURA ADICIONAL

1. Baldo MVC, Haddad H. Ilusões: o olho mágico da percepção. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 25(Supl. 2):6-11, 2003.
2. Connors BW, Bear MF, Paradiso MA. *Neurociências: Desvendando o Sistema Nervoso*. Porto Alegre: Artmed, 2002.
3. Goodale M, Milner D. *Sight Unseen*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
4. Squire LR, Kandel ER. *Memória: da Mente às Moléculas*. Porto Alegre: Artmed, 2003.

SEÇÃO 3

FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR

C A P Í T U L O 23

UMA VISÃO INTEGRADA DA CIRCULAÇÃO

*Robson Augusto Souza dos Santos
Maria José Campagnole-Santos
Anderson José Ferreira*

O sistema cardiovascular

As duas divisões do sistema circulatório: sistêmica e pulmonar

O circuito do sangue

Características gerais dos grandes territórios: artérias, arteríolas, capilares, vênulas, veias, circulação porta

Artérias

Arteríolas

Capilares

Vênulas e veias

Circulações porta

O SISTEMA CARDIOVASCULAR

O sistema cardiovascular apresenta várias funções integrativas e de coordenação no organismo, mas a função primordial deste sistema é a de transporte e distribuição de oxigênio e nutrientes para os tecidos e remoção dos produtos do metabolismo. Para cumprir essa função o sistema está organizado em uma bomba, uma série de tubos para distribuição e coleta (circulação artério-venosa), e uma rede de vasos finos que permitem trocas rápidas entre os tecidos e o sistema de vasos (microcirculação). Na verdade são duas bombas musculares — **ventrículo direito e esquerdo** — que anatomicamente estão situadas em paralelo, mas fisiologicamente funcionam em série. O fluxo de sangue gerado pela bomba direita é lançado na circulação pulmonar e chega ao coração esquerdo e o fluxo de sangue gerado pela bomba esquerda percorre a circulação sistêmica e retorna ao coração direito. As circulações pulmonar e sistêmica têm características bastante diferentes e, enquanto a primeira está ao lado do coração e tem alta complacência, a segunda alcança tecidos mais distantes e alguns posicionados acima do nível da bomba. A principal força que determina o fluxo pela circulação é o gradiente de pressão gerado pelo trabalho ventricular. A **sístole** (contração) do ventrículo esquerdo

eleva a pressão na aorta para aproximadamente 120 mmHg acima da pressão atmosférica, enquanto nas grandes veias e átrio direito a pressão está próxima da pressão atmosférica. Esse gradiente de pressão é o principal fator que determina a movimentação de sangue das artérias para as veias. A pressão no sistema arterial é pulsátil porque o trabalho da bomba é intermitente. Em decorrência das diferentes características dos vasos e da circulação em paralelo nos diferentes órgãos, a característica pulsátil, o valor de pressão e a velocidade do fluxo se alteram ao longo da árvore arterial. A circulação se inicia com vasos de maior calibre, com grande capacidade elástica (vasos de condutância), seguidos de vasos menos calibrosos, com uma camada muscular proporcionalmente maior e os esfíncteres pré-capilares (vasos de resistência), vasos muito finos, desprovidos de camada muscular, os capilares (microcirculação) e finalmente vasos com maior calibre, e boa camada elástica e muscular (vasos de capacitância).

O sistema cardiovascular começa a ser formado no início da terceira semana do desenvolvimento embrionário, sendo, assim, o primeiro sistema a se desenvolver. Este desenvolvimento precoce é necessário uma vez que com o rápido crescimento do embrião a nutrição por difusão de nutrientes a partir do endométrio torna-se um processo insuficiente para suprir o embrião dos componentes essenciais para a sua formação. Desse modo, fica caracterizada desde o início do desenvolvimento embrionário a função mais importante do sistema cardiovascular, ou seja, levar nutrientes, oxigênio e água para todas as células do organismo e remover rapidamente os produtos do metabolismo tecidual, dióxido de carbono, uréia, lactato e creatinina, por exemplo. Além dessa função, este sistema exerce outras funções importantes como auxiliar na manutenção da temperatura corporal constante, participar do controle humoral, distribuindo e secretando hormônios para os tecidos, participar da manutenção dos líquidos corporais e ainda participar da reprodução.

O sistema cardiovascular é composto por um circuito fechado de tubos de calibre e de estrutura histológica varia-

dos por onde o sangue circula com uma pressão e velocidade adequadas para permitir a perfusão dos diferentes tecidos e, ao mesmo tempo, recolher os produtos do metabolismo celular. Assim, os nutrientes provenientes da digestão dos alimentos são captados pelo sangue e levados para os tecidos para serem utilizados pelas células ou para serem armazenados como reserva energética por determinados tecidos, como o tecido adiposo. Por outro lado, o sangue recolhe os produtos do metabolismo celular para serem eliminados na urina pelos rins, por exemplo. Pelo sangue também são transportadas várias outras substâncias, como hormônios, os quais alcançam os órgãos-alvo através da circulação, peptídeos vasoativos, que ajudam a controlar o próprio sistema cardiovascular, e várias moléculas que participam do sistema de defesa imunológica do organismo, como os anticorpos, os quais alcançam o local da injúria através da circulação.

Além dos vasos sanguíneos, o coração é o outro órgão que compõe este sistema. O coração, que é formado por tecido muscular estriado cardíaco, é o responsável por gerar a pressão necessária para permitir a circulação do sangue pelos vasos sanguíneos e a perfusão dos diferentes

órgãos. As células do nódulo sinoatrial do coração geram impulsos elétricos periódicos, que desencadeiam a contração das câmaras cardíacas de modo sincronizado. Desse modo, o coração funciona como uma bomba responsável pela propulsão do sangue através do sistema de vasos sanguíneos espalhados por todo o corpo. Este sistema de vasos pode ser dividido em dois grandes circuitos, denominados: **circulação sistêmica** e **circulação pulmonar** (Figura 23.1).

O funcionamento do coração e dos vasos sanguíneos é regulado de maneira tal que permite a perfusão das células durante as mais diversas situações. Assim, o trabalho desenvolvido pelo músculo cardíaco e o diâmetro dos vasos sanguíneos, principalmente das arteríolas, são influenciados pelo sistema nervoso autônomo, por fatores humorais e por substâncias químicas locais. Esse controle é responsável por atender as demandas variadas dos diferentes tecidos em resposta a diversas condições como, por exemplo, o aumento de fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos durante a prática de atividade física.

Neste capítulo serão abordadas as principais características do trajeto do fluxo sanguíneo pelos diferentes tipos

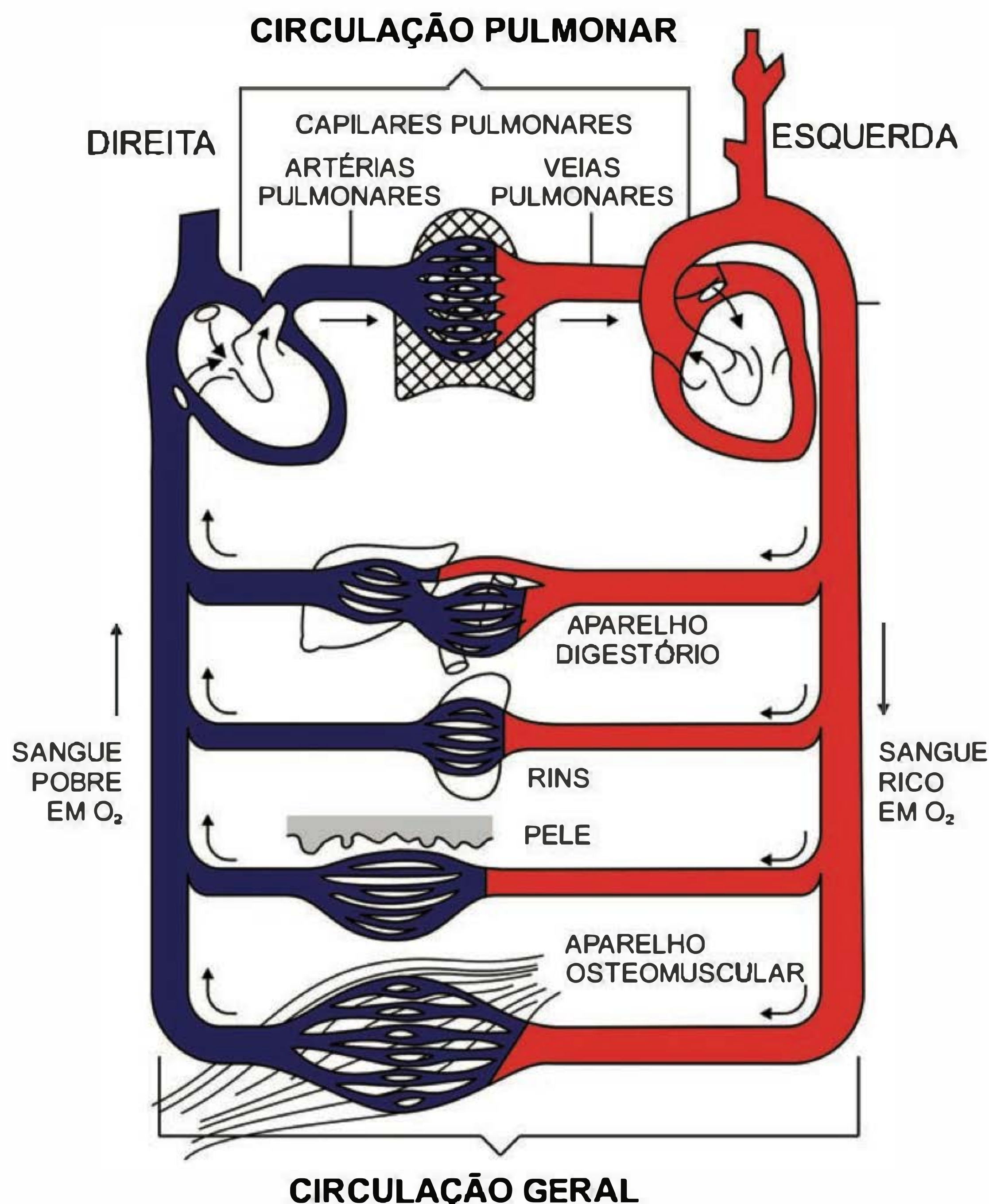


Fig. 23.1 Esquema ilustrativo da circulação sistêmica e da circulação pulmonar. Funcionalmente, o coração pode ser dividido em coração direito, formado pelo átrio e ventrículo direitos, e em coração esquerdo, composto pelo átrio e ventrículo esquerdos. O coração direito ejeta o sangue para a circulação pulmonar e o coração esquerdo bombeia o sangue para a circulação sistêmica.

de vasos sanguíneos, de alta ou de baixa pressão, através da circulação sistêmica e pulmonar.

AS DUAS DIVISÕES DO SISTEMA CIRCULATÓRIO: SISTÊMICA E PULMONAR

O coração está localizado no mediastino (cavidade torácica), onde se encontra deslocado para o lado esquerdo. Está envolto por uma membrana chamada **pericárdio** que o protege contra o atrito durante os seus batimentos e restringe o seu estiramento. Essa membrana é formada por duas camadas: externamente encontra-se o pericárdio fibroso, que é uma camada resistente e inelástica, e internamente observa-se o pericárdio seroso, que, por sua vez, é composto por uma camada parietal aderida ao **pericárdio** fibroso e pela camada visceral (epicárdio), fortemente aderida ao coração. Entre as camadas parietal e visceral existe uma fina lâmina de líquido seroso, o líquido pericárdico, o qual funciona como um lubrificante das células pericárdicas, diminuindo o atrito entre as membranas durante os batimentos cardíacos.

A parede do coração é formada principalmente por tecido muscular estriado cardíaco, entretanto, é possível dividi-la em três estratos. Como comentado anteriormente, a camada mais externa é o **epicárdio**, que se apresenta como uma camada fina e transparente formada por tecido conjuntivo delicado e por mesotélio, dando ao coração uma textura lisa e escorregadia. O estrato intermediário é chamado de **miocárdio** e é composto por tecido muscular estriado cardíaco responsável pela atividade contrátil do coração. O músculo cardíaco é um tipo de músculo estriado com contrações rápidas e involuntárias. O **endocárdio** é a camada mais interna, formada por células endoteliais, e forma um delgado e liso revestimento das câmaras e das válvulas cardíacas. O endotélio cardíaco está em continuidade com o endotélio dos grandes vasos.

O coração é dividido em quatro câmaras, dois **átrios** (direito e esquerdo) na porção superior e dois **ventrículos** (direito e esquerdo) na porção inferior. As paredes dos átrios são formadas por tecido muscular cardíaco com dois tipos de textura, refletindo origens embriológicas distintas. Ambos os átrios apresentam um apêndice rugoso em forma de saco denominado **aurícula**. O átrio direito recebe sangue venoso das veias cavas superior e inferior e do seio coronariano e o átrio esquerdo recebe sangue arterial proveniente das quatro veias pulmonares. Os ventrículos são estruturas funcionalmente similares, mas estruturalmente distintas, pois a parede do ventrículo direito é consideravelmente mais fina que a do ventrículo esquerdo. Os ventrículos bombeiam sangue para fora do coração através da **artéria aorta** (ventrículo esquerdo) e do **tronco pulmonar** (ventrículo direito). Além dessa divisão anatômica do coração, funcionalmente pode-se dividir este órgão em dois componentes: o coração direito, formado pelo átrio e ventrículo direitos, e o coração esquerdo, composto pelo átrio e ventrículo esquerdos. Cada um desses componentes bombeia o sangue para um circuito específico. Assim, o coração direito ejeta o sangue para a circulação pulmonar (para os pulmões) ou pequena circulação e o coração esquerdo bombeia o sangue para a circulação sistêmica (para o corpo) ou grande circulação.

O CIRCUITO DO SANGUE

O sangue venoso retorna ao coração através das duas grandes **veias cavas** (superior e inferior), que desembocam no átrio direito. O sangue venoso do próprio músculo cardíaco vindo do seio coronariano soma-se ao volume de sangue já presente no átrio direito. A partir desta câmara, o sangue passa ao ventrículo direito pela **válvula tricúspide**, de onde é ejetado para o tronco pulmonar através da **válvula pulmonar**. O tronco pulmonar, por sua vez, se divide nas **artérias pulmonares** direita e esquerda, iniciando assim o trajeto da pequena circulação. É importante ressaltar que nas artérias normalmente corre sangue rico em oxigênio (arterial) e nas veias circula sangue pobre em oxigênio (venoso). Entretanto, na circulação pulmonar acontece o contrário, ou seja, nas artérias pulmonares circula sangue venoso e nas veias pulmonares circula sangue arterial. Ao chegar aos pulmões o sangue é oxigenado, em um processo denominado **hematose** (processo de troca gasosa entre o sangue venoso e arterial nos alvéolos pulmonares), e volta pelas quatro veias pulmonares para o átrio esquerdo, finalizando, assim, a circulação pulmonar (Figura 23.2). Do átrio esquerdo, o sangue passa ao ventrículo esquerdo pela **válvula mitral** (bicúspide). Após o

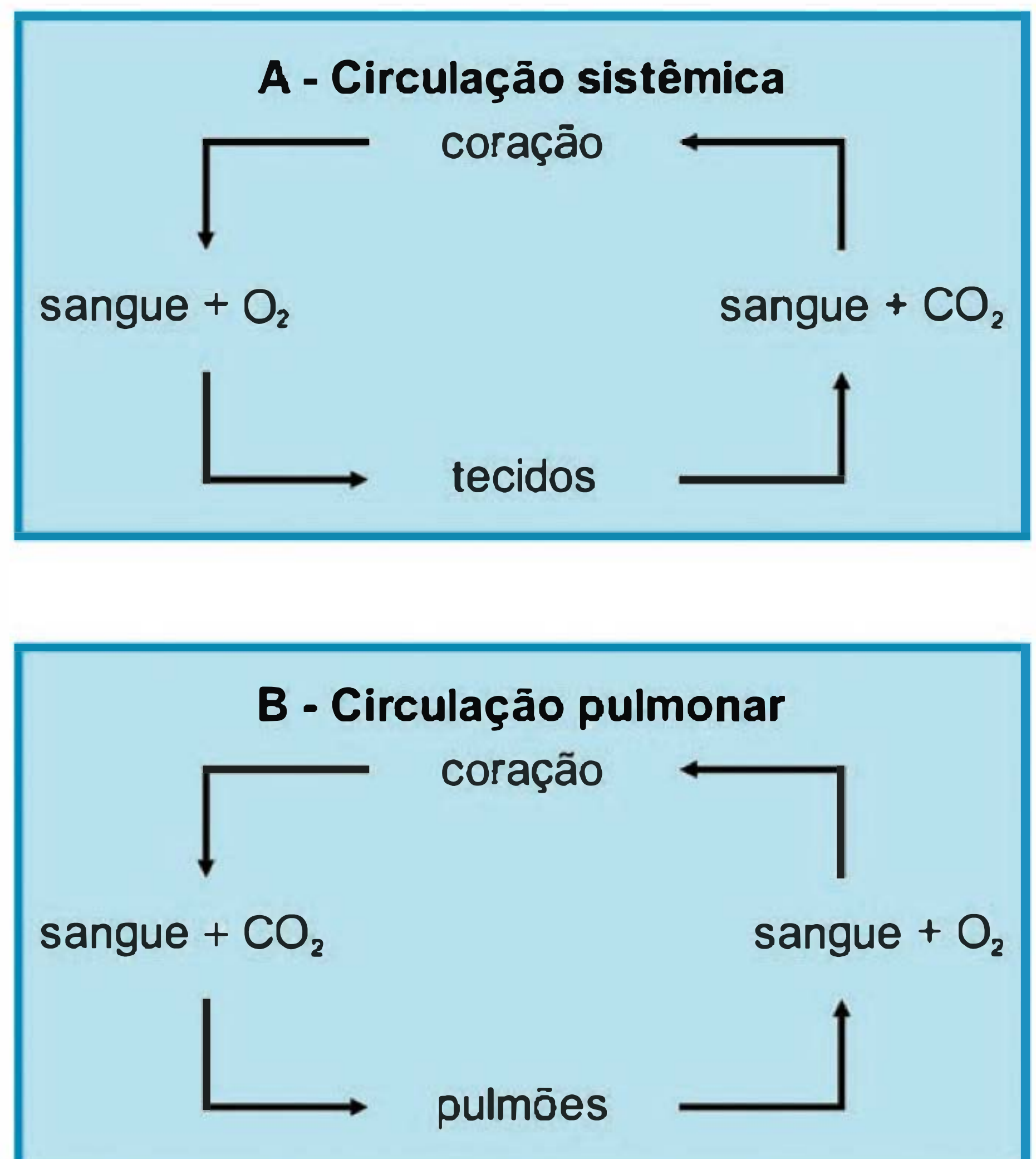


Fig. 23.2 Na circulação sistêmica o sangue rico em oxigênio é bombeado pelo coração através da artéria aorta e distribuído para todos os tecidos onde ocorrem as trocas gasosas. Dos tecidos, o sangue, agora rico em gás carbônico, retorna para o coração (A). Ao chegar aos pulmões, vindo do coração direito, o sangue rico em gás carbônico é oxigenado e volta ao coração pelas quatro veias pulmonares finalizando, assim, a circulação pulmonar (B).

aumento de pressão nesta câmara, o sangue é bombeado para a artéria aorta através da **válvula aórtica**, dando início à circulação sistêmica.

Da artéria aorta o sangue é distribuído para todos os tecidos, com exceção dos sacos aéreos (alvéolos) do pulmão, que são supridos pela circulação pulmonar. A partir da artéria aorta, os vasos vão tornando-se cada vez menos calibrosos à medida que se aproximam da intimidade dos tecidos, onde formam uma extensa rede de capilares sanguíneos. É neste último segmento vascular que ocorrem as trocas de nutrientes e de gases entre o sangue e os tecidos. Uma vez que os nutrientes e o oxigênio (O_2) são difundidos para os tecidos e produtos do metabolismo como o dióxido de carbono (CO_2) são recolhidos pelos capilares, tornando o sangue venoso, estes delicados vasos formam as vênulas que se unem dando origem a vasos cada vez mais calibrosos. Por fim, são formadas duas grandes veias, a **veia cava superior** e a **veia cava inferior**, que conduzem o sangue desoxigenado de volta ao coração (átrio direito) fechando, assim, o trajeto da grande circulação.

Desse modo, através da pequena circulação é retirado do sangue venoso, ao passar pelos pulmões, o dióxido de carbono produzido pelo metabolismo celular e, ao mesmo tempo, as hemácias do sangue são saturadas de oxigênio através da hematose. Durante o trajeto do sangue pela circulação sistêmica, ele passa por vários territórios nos quais são adicionadas ou retiradas várias substâncias do sangue. Assim, ao passar pelos intestinos, os produtos da digestão são reabsorvidos; ao passar pelos órgãos hematopoiéticos, novas células sanguíneas são repostas, em um processo de contínua renovação dos elementos figurados do sangue; e passando pelas glândulas endócrinas, recolhem os produtos destas glândulas e os levam para os diferentes órgãos-alvo. Por outro lado, durante a sua passagem pelos rins, os metabólitos gerados pelas células são eliminados na forma de urina e, ao passar pelo baço, as células sanguíneas debilitadas são removidas. Finalmente, é por meio da circulação sistêmica que todas as células do organismo são supridas de elementos necessários para que exerçam suas funções, além de recolher os produtos tóxicos produzidos pelo seu próprio funcionamento.

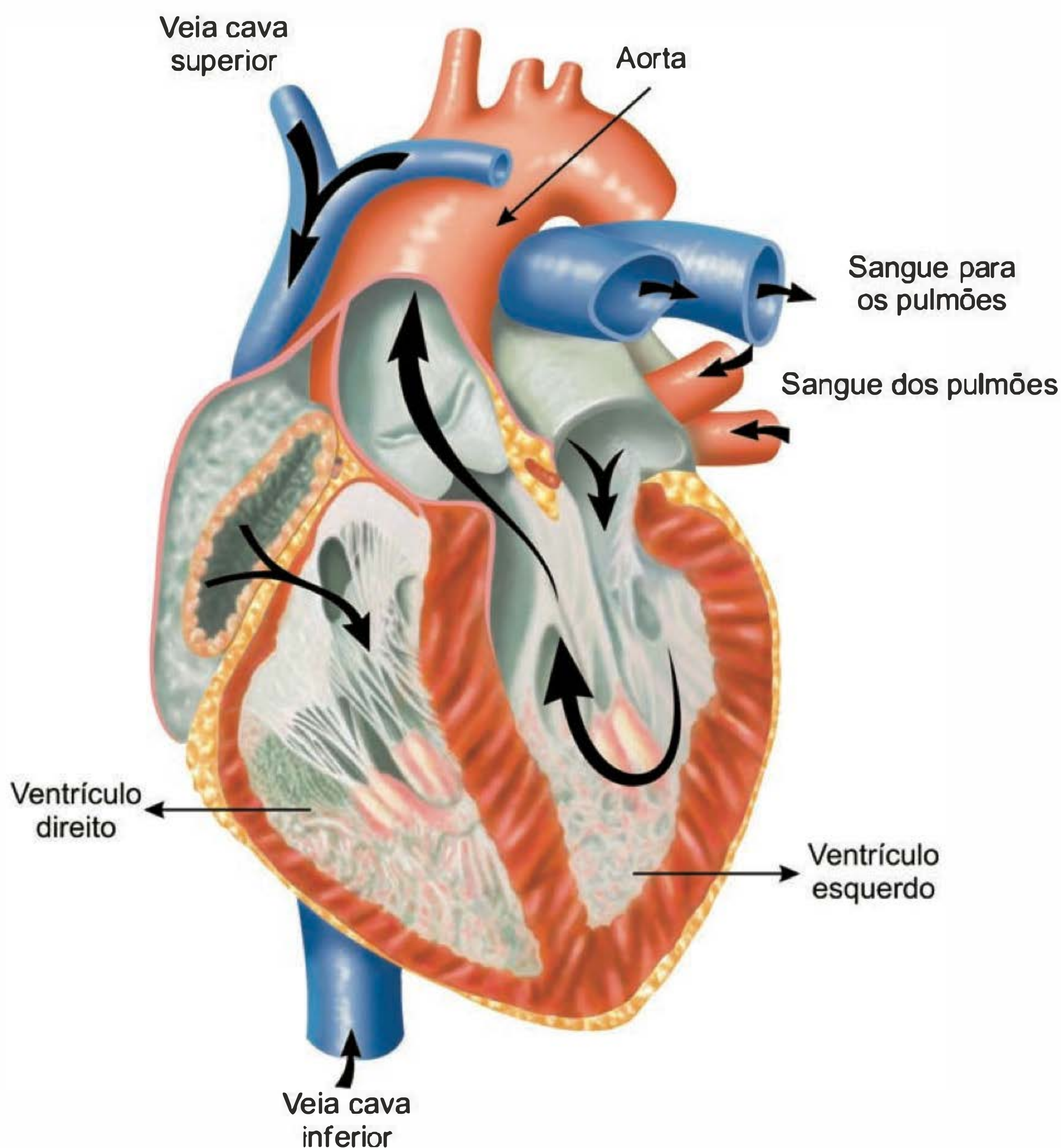


Fig. 23.3 Corte longitudinal do coração mostrando a disposição dos músculos papilares conectados às cúspides das válvulas atrio-ventriculares através das cordas tendíneas.

O sangue possui um trajeto unidirecional tanto ao passar pelo coração como pelos vasos sanguíneos. No coração, o fluxo de sangue é direcionado pela presença de válvulas situadas entre os átrios e os ventrículos (válvulas atrioventriculares) e entre os ventrículos e as grandes artérias (válvulas semilunares). As válvulas cardíacas, em número de quatro no total, são estruturas passivas que se abrem ou se fecham, dependendo da diferença de pressão entre os dois compartimentos que circundam a válvula. Assim, por exemplo, quando a pressão interna do átrio direito aumenta e fica superior à do ventrículo direito, a válvula tricúspide se abre e o sangue é escoado para o ventrículo direito. À medida que ocorre o enchimento ventricular a pressão aumenta nesta câmara e diminui no átrio direito, resultando em uma tendência de retorno do sangue para o átrio. Essa alteração de pressão provoca o fechamento da válvula tricúspide e mantém o sangue aprisionado no interior do ventrículo direito. Mecanismo semelhante ocorre com as demais válvulas (válvulas mitral, aórtica e pulmonar). No interior dos ventrículos existem feixes de fibras musculares, denominados **músculos papilares**, os quais estão conectados às cúspides das válvulas atrioventriculares através das cordas tendíneas (Figura 23.3). Durante a contração dos ventrículos as válvulas atrioventriculares se fecham e os músculos papilares contraem, tensionando as cordas tendíneas. Este mecanismo impede a inversão dessas válvulas para o interior dos átrios devido à grande pressão desenvolvida pelas paredes dos ventrículos.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS GRANDES TERRITÓRIOS: ARTÉRIAS, ARTERÍOLAS, CAPILARES, VÊNULAS, VEIAS, CIRCULAÇÃO PORTA

O sistema vascular é formado por vários tipos de vasos estruturalmente diferentes adaptados a funções específicas. A partir dos ventrículos, o sangue percorre as grandes artérias, seguido pelas arteríolas, metarteríolas, capilares, vênulas, e finalmente retorna ao coração pelas veias (Figura 23.4).

Artérias

O sangue, ao ser bombeado pelos ventrículos, passa às grandes artérias (artérias aorta e pulmonar). A aorta é o segmento de maior pressão da circulação, chegando à pressão máxima (pressão sistólica) de aproximadamente 120 mmHg durante a **sístole** (contração do músculo cardíaco) e caindo para 80 mmHg durante a **diástole** (relaxamento do coração). O volume sistólico, isto é, o volume de sangue ejetado a cada contração do coração, de aproximadamente 70 mL, deve ser acomodado temporariamente no interior do segmento inicial da aorta. Uma vez que o volume da aorta é insuficiente para suportar este volume de sangue, pois o seu diâmetro é em torno de 2,5 cm, a grande quantidade de fibras elásticas presentes nas suas paredes permite a este vaso aumentar o seu diâmetro acomodando, assim, a maior parte do sangue ejetado. Este mecanismo caracteriza uma das mais impor-

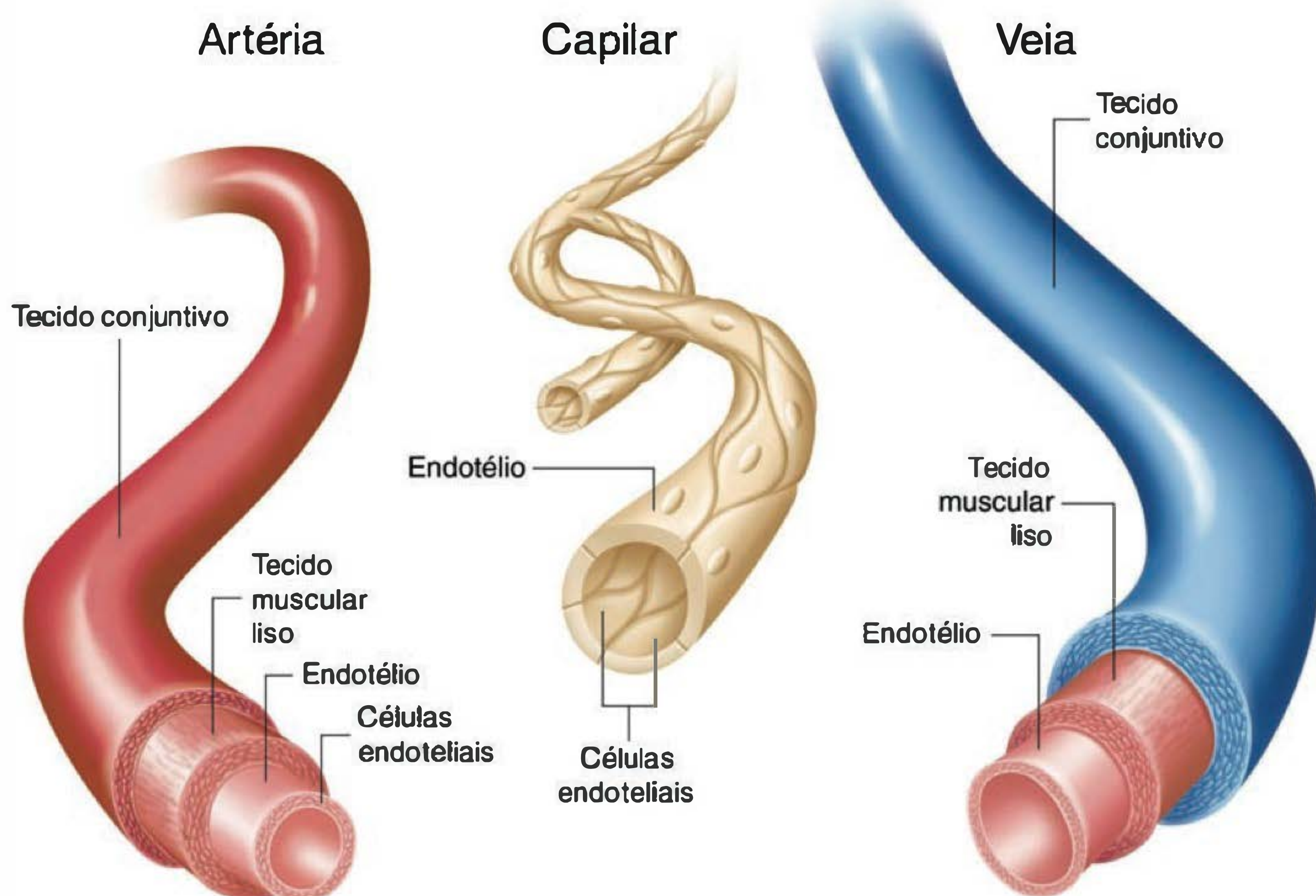
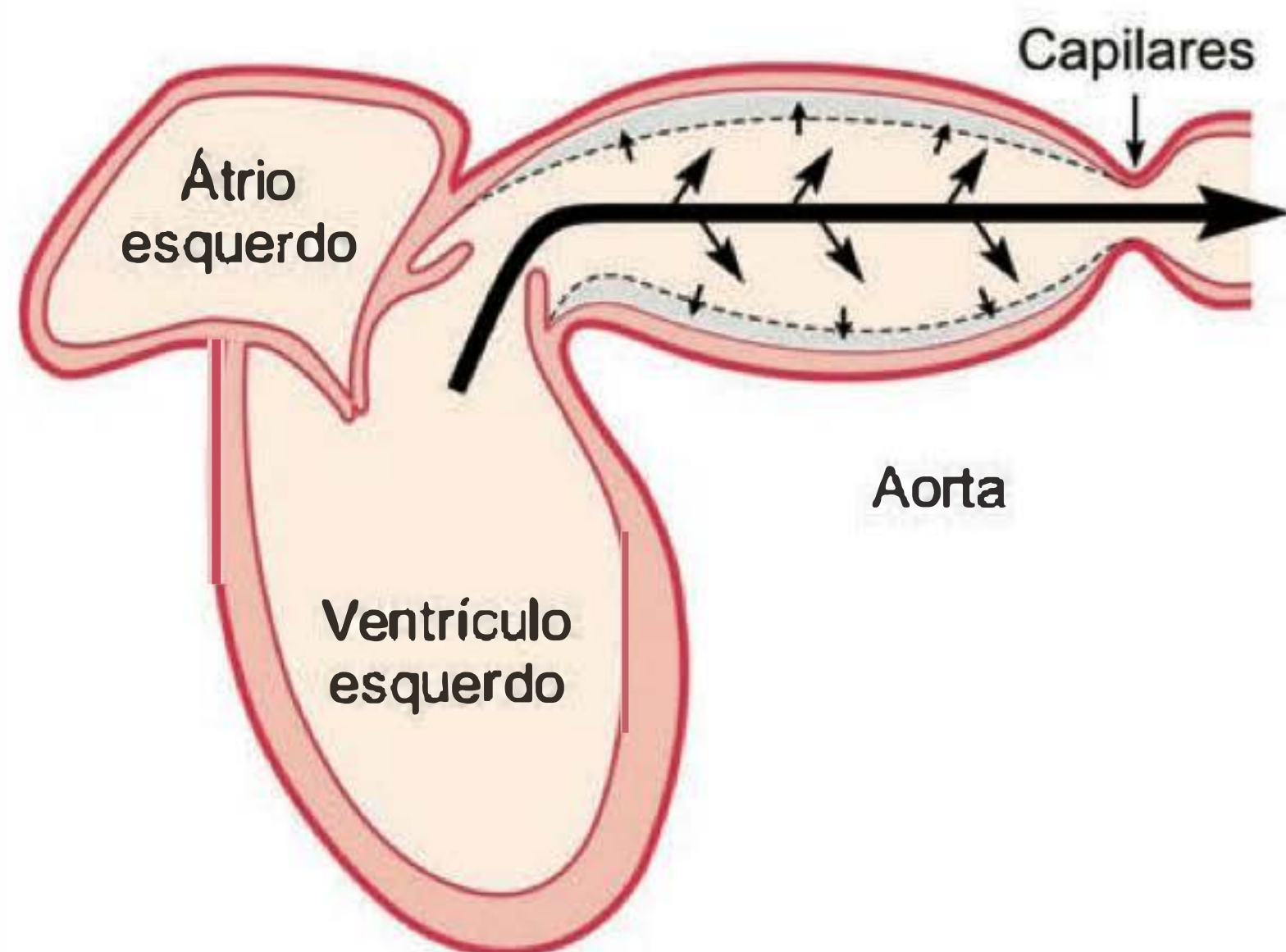


Fig. 23.4 Os diferentes tipos de vasos que compõem o sistema vascular são estruturalmente distintos e adaptados a funções específicas. Eles são formados por camadas compostas de diferentes tecidos, sendo que a proporção entre essas camadas e o número de camadas presentes variam de acordo com o tipo de vaso.

A - Sístole



B - Diástole

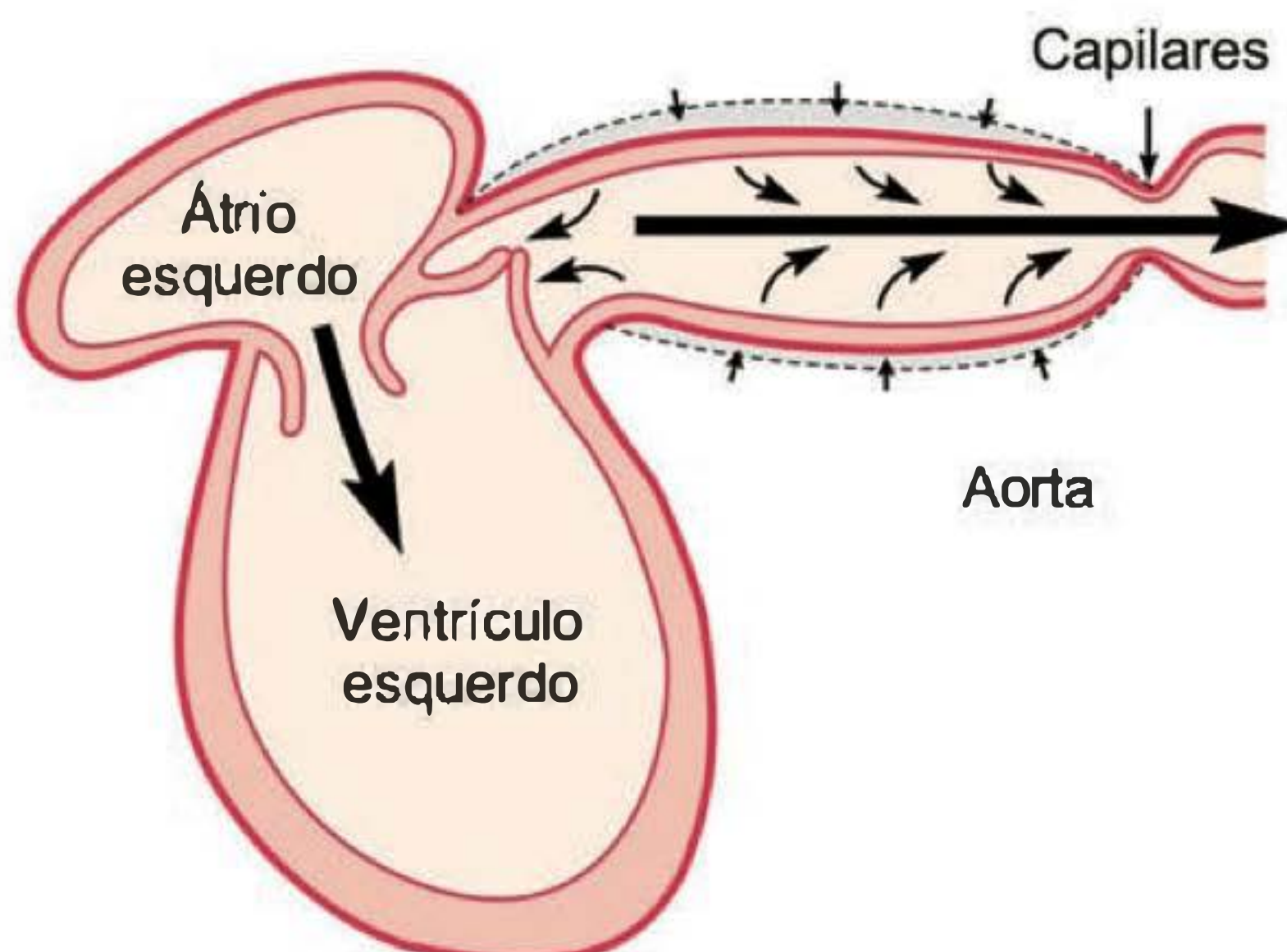


Fig. 23.5 Para acomodar o volume de sangue ejetado durante a sístole, o diâmetro da artéria pode aumentar consideravelmente, o que é possível devido à grande quantidade de fibras elásticas presente nas suas paredes. Esta propriedade das artérias é denominada complacência (distensibilidade) (A). Uma vez distendida, a artéria tende a voltar ao seu diâmetro inicial, forçando o conteúdo sanguíneo a continuar fluindo através dos vasos durante a diástole (B).

tantes propriedades das artérias, ou seja, a distensibilidade (complacência). A entrada desse grande volume de sangue na aorta é responsável pelo desenvolvimento da alta pressão observada neste segmento. De acordo com a propriedade de distensibilidade, do mesmo modo que a aorta se expande com o aumento do volume sanguíneo, ela também tende a voltar ao seu diâmetro inicial, forçando o conteúdo sanguíneo a passar para o próximo segmento do vaso durante a diástole (Figura 23.5), transformando, assim, o fluxo intermitente gerado pelo coração em um fluxo mais contínuo ao longo da circulação. A pressão diastólica corresponde ao menor valor de pressão verificado durante a diástole.

Arteríolas

As grandes artérias se ramificam em pequenas artérias de estrutura similar, mas de menor calibre, e estas, por sua vez, formam um grande conjunto de arteríolas. Além do menor diâmetro, estruturalmente as arteríolas apresentam pequena quantidade de fibras elásticas e possuem, em sua camada média, grande quantidade de músculo liso. Essas diferenças influenciam profundamente a função exercida por esse tipo de vaso. Assim, como o diâmetro desses vasos é bem menor (aproximadamente 30 μm) em relação ao das artérias, neste segmento da circulação a velocidade do fluxo sanguíneo cai drasticamente. Outro fator que interfere na dinâmica do sangue ao passar pelos diferentes tipos de vasos é a área total de secção transversa do leito vascular. Não há dúvidas de que o calibre da aorta, por exemplo, é bem maior que o de uma arteríola. Entretanto, se compararmos a área de secção transversa da aorta com a área de todas as arteríolas juntas, esta última será bem superior (4,5 cm^2 vs. 400 cm^2). Este fato, aliado à maior resistência ao fluxo sanguíneo no leito arteriolar, leva a uma queda brusca da pressão e da velocidade do sangue nesta parte do sistema. Essas características do leito arte-

riolar são fundamentais para reduzir a pressão e mudar a sua característica pulsátil a partir deste segmento (Figura 23.6). Assim, durante o trajeto do sangue pelo sistema vascular, os vasos sanguíneos proporcionam condições físicas ideais para que a função do sistema seja atingida de forma adequada na microcirculação, ou seja, fluxo contínuo com baixa pressão e baixa velocidade, para a perfusão dos tecidos, proporcionando difusão de nutrientes e recolhimento de produtos do metabolismo ao nível capilar.

O músculo liso da parede das arteríolas é bastante innervado pelas fibras nervosas noradrenérgicas do sistema nervoso simpático e, em alguns casos, é innervado por fibras nervosas colinérgicas do sistema nervoso parassimpático. Como o leito arteriolar é o local de maior resistência periférica ao fluxo sanguíneo, devido ao grande atrito do sangue com as paredes dos vasos, o sistema nervoso autônomo assume um papel fundamental no controle da resistência periférica ao possuir a capacidade de aumentar ou diminuir o calibre desses vasos. Além desse controle neural do calibre das arteríolas, estes vasos também respondem com alteração do seu diâmetro a várias substâncias constritoras e dilatadoras, circulantes ou produzidas localmente, como a angiotensina II, a bradicinina e o óxido nítrico (Tabela 23.1).

O controle da resistência periférica acaba por influir no fluxo sanguíneo para os diversos órgãos. Considerando que existe uma diferença em relação às necessidades metabólicas para cada órgão nos mais diversos estados de atividade do organismo, o controle neural e/ou humoral do diâmetro desses vasos possui grande importância no sentido de suprir os variados territórios de maneira diferenciada nas diversas situações do cotidiano. Finalmente, este controle regional acaba por afetar tanto a resistência periférica total quanto o débito cardíaco (volume de sangue bombeado pelo coração por minuto, ou seja, volume sistólico multiplicado pela frequência cardíaca), de modo

Tabela 23.1 Fatores vasoativos que afetam o calibre das arteríolas

Fatores Vasoconstritores	Fatores Vasodilatadores
<ul style="list-style-type: none">– Noradrenalina– Catecolaminas circulantes– Angiotensina II– Vasopressina– Serotonina– Endotelina 1– Neuropeptídeo Y– Diminuição da temperatura local	<ul style="list-style-type: none">– Acetilcolina– Bradicinina– Angiotensina-(1-7)– Substância P– Óxido nítrico– Lactato– Adenosina– Diminuição da tensão de oxigênio– Aumento da tensão de gás carbônico– Diminuição de pH– Aumento da temperatura local

que pequenas alterações no calibre das arteríolas levam a grandes alterações na resistência periférica total. Na Tabela 23.2 está listada a distribuição do débito cardíaco nos diversos leitos vasculares, bem como a resistência vascular nesses territórios.

Capilares

Entre a extremidade de uma arteríola e de uma vênula existe uma rede de capilares por onde ocorre intensa troca entre o sangue e o líquido intersticial de gases, nutrientes, eletrólitos, água, produtos de metabolismo, hormônios e outras substâncias. A rede capilar é composta por uma série de ramificações das arteríolas, as quais se unem novamente para formar uma vênula. Em alguns leitos vasculares, as arteríolas se dividem em **metarteríolas** e estas, por sua vez, formam os **capilares**. As metarteríolas possuem diâmetro em torno de 10 a 15 µm e estrutura histológica intermediária entre as arteríolas e os capilares. Em determinados territórios, uma metarteríola

pode se conectar diretamente a uma vênula sem formar capilares, desviando o sangue do local de trocas metabólicas. A histologia dos capilares é totalmente distinta daquela das artérias e das arteríolas. Normalmente, os capilares são constituídos por apenas uma camada de células endoteliais, entre as quais existem poros que variam de 10 a 3.000 nm de diâmetro por onde também ocorrem trocas de substâncias entre o sangue e os tecidos. Logo no início do segmento capilar, assim que as arteríolas se ramificam, existem esfíncteres de músculo liso que controlam o fluxo sanguíneo para determinado leito capilar. Esses esfíncteres pré-capilares são fundamentais, pois podem regular a perfusão dos órgãos de acordo com as suas necessidades metabólicas. Aparentemente, esses esfíncteres respondem principalmente à presença de substâncias bioativas circulantes e/ou locais, uma vez que a presença de fibras nervosas não está muito bem estabelecida. Ao longo dos capilares, circundando sua parede externa, por vezes, existem células denominadas **pericitos**, as quais podem auxiliar na regulação do fluxo sanguíneo, pois são células contráteis e podem liberar substâncias bioativas. Elas podem alterar o diâmetro dos poros presentes entre as células endoteliais, facilitando ou dificultando a difusão de substâncias através da parede do capilar.

No território capilar se encontra a maior área total de secção transversa. A área de secção transversa de todos os capilares juntos é aproximadamente 1.000 vezes maior que a área da artéria aorta (Figura 23.7). Esta característica é a grande responsável pela baixa pressão e pela baixa velocidade do fluxo sanguíneo observado no leito capilar, o que o faz o local ideal para as trocas metabólicas. Além disso, o pequeno calibre dos capilares (± 5 µm) induz as hemácias a passar em fila pelos capilares, de modo que estas células ficam em íntimo contato com a parede endotelial dos capilares, facilitando, assim, o processo de troca de substâncias.

Vênulas e veias

As redes capilares coalescem, dando origem a vasos de paredes delgadas denominados **vênulas** que, por sua vez, se unem formando as veias. Estes últimos vasos tornam-se cada vez mais calibrosos à medida que se aproximam

Tabela 23.2 Distribuição do débito cardíaco e da resistência periférica vascular nos diversos leitos vasculares

Lesão Vascular	Débito Cardíaco (Porcentagem do Total)	Resistência Periférica Absoluta (Unidades R²)
Fígado	27,8	3,6
Rins	23,3	4,3
Cérebro	13,9	7,2
Pele	8,6	11,7
Músculo esquelético	15,6	6,4
Músculo cardíaco	4,7	21,4

A unidade R é contada a partir da relação entre a pressão (mmHg) e o fluxo sanguíneo (mL/s).

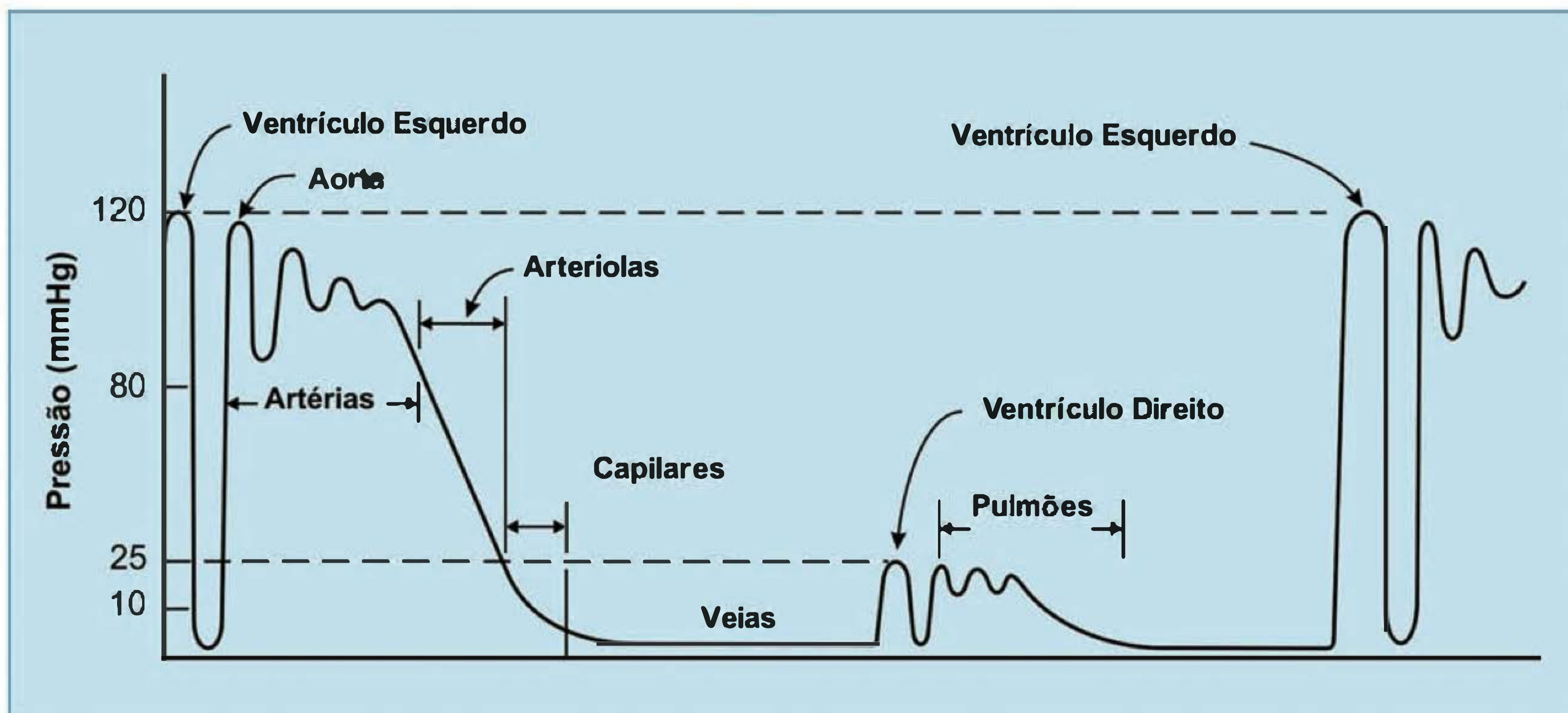


Fig. 23.6 Pressões sanguíneas nos vários tipos de vasos das circulações sistêmica e pulmonar. A maior queda da pressão ocorre no leito arteriolar. A pressão diminui à medida que o sangue flui pelas circulações sistêmica e pulmonar a partir do coração, assim como o fluxo deixa de ser pulsátil.

do átrio direito, onde finalmente desembocam, formando as duas grandes veias cavas (superior e inferior). Durante a passagem do sangue pelos territórios arterial, capilar e venoso, a pressão sanguínea sofre quedas consideráveis, de modo que no começo da extremidade arterial a pressão arterial média está em torno de 100 mmHg e na extremidade venosa a pressão cai para próximo de 0 mmHg. Esta observação está de acordo com um princípio físico segundo o qual os líquidos se deslocam do ponto de maior pressão para o ponto de menor pressão. A baixa pressão presente nas veias ajuda a entender a estrutura destes vasos, uma vez que a baixa pressão não exige que as paredes destes vasos sejam espessas. De fato, as paredes das veias são finas, com poucas fibras musculares lisas, mas bastante distensíveis devido à presença de fibras elásticas (vasos de capacitância).

A distensibilidade observada neste tipo de vaso é uma propriedade importantíssima, pois permite a eles funcionar como reservatórios de sangue. Assim, durante uma situação na qual há necessidade de aumentar o volume sanguíneo para determinados órgãos, ocorre uma venoconstricção, induzida pelas fibras noradrenérgicas presentes nestes vasos e por substâncias vasoativas, resultando em um aumento do volume de sangue disponível para atender as necessidades metabólicas dos tecidos. Ao contrário, durante as situações de repouso e de pouca atividade, grande quantidade de sangue é armazenada nas veias pela distensão de suas paredes. Quando as veias se contraem, chega mais sangue ao coração, ou seja, aumenta o retorno venoso, o que leva o coração a aumentar a sua força de contração, de acordo com a lei de Frank-Starling, proporcionando uma melhor perfusão tecidual. Durante o repouso, a maior parte do volume de

sangue está presente no leito vascular venoso ($\pm 65\%$), seguido pelas artérias e arteríolas ($\pm 15\%$) e pelo território capilar, com aproximadamente 5% do volume total de sangue.

A velocidade do sangue nas veias é maior que nos capilares, uma vez que a área total da secção transversa das veias é menor que a área total nos capilares. Além disso, a pressão negativa dentro da cavidade torácica gerada pela contração dos músculos respiratórios durante a inspiração contribui para auxiliar o retorno do sangue para o átrio direito, interferindo de modo significativo na velocidade do fluxo venoso.

Uma característica importante das veias dos membros, não encontrada em veias de outros territórios, é a presença de válvulas. As válvulas venosas são formadas a partir de dobramentos da camada íntima e aparecem em intervalos regulares nas veias dos membros. Elas proporcionam um fluxo sanguíneo unidirecional ao coração, impedindo o movimento retrógrado da coluna de sangue.

A Tabela 23.3 sumariza as principais características gerais dos diversos segmentos vasculares.

Circulações porta

Normalmente um órgão é irrigado por uma artéria e o sangue venoso drenado por uma veia. Em alguns órgãos, além da presença da artéria que leva sangue para o órgão e da veia que drena o sangue, existe uma veia que leva sangue para este órgão. A presença desta segunda veia caracteriza a **circulação do tipo porta**. As principais circulações do tipo porta observadas no organismo são as circulações porta hepática, hipofisária e a do glomérulo renal.

Propriedades dos segmentos vasculares

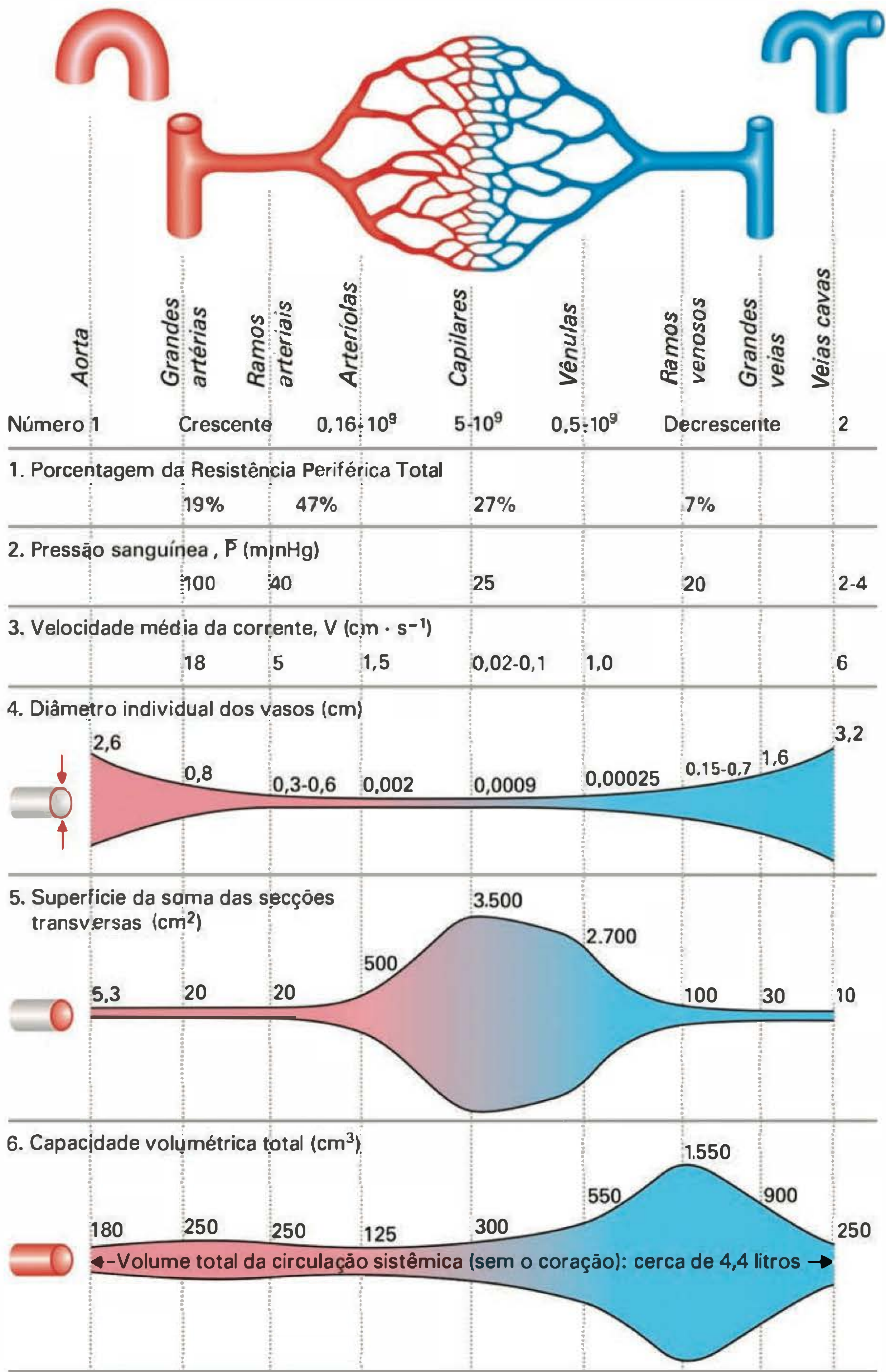


Fig. 23.7 Correlação entre os diferentes segmentos do leito vascular e a área de secção transversa, pressão e velocidade do fluxo sanguíneo. Observe que o território capilar apresenta a maior área total de secção transversa, a menor pressão sanguínea e a menor velocidade do fluxo, o que o torna o local ideal para as trocas metabólicas. (Modificado de Silbernagl S. Despopoulos A. *Fisiologia, Texto e Atlas*. 5.ª ed. Artmed, 2003, p. 189, quadro 8.2.)

Tabela 23.3 Resumo das principais características gerais dos diversos segmentos vasculares

Vaso	Diâmetro do Lúmen	Espessura da Parede	Total de Vasos de Cada Tipo	
			Área Total Aproximada da Secção Transversa (cm²)	Porcentagem do Volume Sanguíneo Contido¹
Aorta	2,5 cm	2 mm	4,5	2
Artéria	0,4 cm	1 mm	20	8
Arteriola	30 µm	20 µm	400	1
Capilar	5 µm	1 µm	4.500	5
Vênula	20 µm	2 µm	4.000	54
Veia	0,5 cm	0,5 mm	40	
Veia cava	3 cm	1,5 mm	18	

¹Nos vasos sistêmicos. Há um adicional de 12% no coração e 18% na circulação pulmonar.

LEITURA ADICIONAL

1. Belloni FL. Teaching the principles of hemodynamics. *Adv Physiol Educ* 1999; 277:187-202.

2. Brutsaert DL, Sys SU. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev* 1989; 69:1228-1315.

3. Dobrin PB. Mechanical properties of arteries. *Physiol Rev* 1978; 58:397-460.

4. Monos E, Berczi V, Nadasy G. Local control of veins: biomechanical, metabolic, and humoral aspects. *Physiol Rev* 1995; 75:611-666.

5. Sjöstrand T. Volume and distribution of blood and their significance in regulating the circulation. *Physiol Rev* 1953; 33:202-228.

HEMODINÂMICA

*Hélio C. Salgado***Sistema cardiocirculatório****Tipos de vasos sanguíneos e suas características****Velocidade do sangue****Fluxo lamelar e turbilhonar****Fluxo sanguíneo****Relação entre fluxo, pressão e resistência**

Conceito de pressão arterial média (PAM)

Conceito de volume minuto cardíaco (VMC)

Conceito de resistência periférica (RP)

Resistências ao fluxo sanguíneo: resistências em série e em paralelo**Complacência vascular****Pressões no sistema cardiovascular****SISTEMA CARDIOCIRCULATÓRIO**

A função primordial do sistema cardiocirculatório, nas diferentes espécies, é atender aos diferentes órgãos quanto às suas necessidades metabólicas em repouso e, também, em situações nas quais a demanda metabólica aumenta, como nas reações de defesa e fuga. No homem, um bom exemplo de demanda metabólica acima das condições de repouso é aquele observado no exercício físico, o qual requer o envolvimento, maior ou menor, dos diversos órgãos, no sentido de se manter a homeostase do organismo.

O sistema cardiocirculatório mantém, em linhas gerais, um território vascular com “alta pressão”, que é o sistema arterial, e um território vascular com “baixa pressão”, que é o sistema venoso, o qual exibe menor pressão em relação ao sistema arterial. A manutenção desta diferença de pressão entre os territórios arterial e venoso é o que, em última análise, governa a circulação do sangue, provendo o aporte de nutrientes para os tecidos e, também, a remoção dos produtos metabólicos destes tecidos. Vale ressaltar que interposta entre esses dois territórios se encontra, ainda, a circulação pulmonar.

Neste capítulo serão examinadas as características morfológicas dos diferentes vasos sanguíneos que compõem o sistema circulatório, e como os mesmos contribuem para

que cada território vascular tenha suas características próprias como, por exemplo, a menor distensibilidade no território arterial, e a maior distensibilidade no território venoso. Serão examinadas, também, as características do fluxo sanguíneo nos territórios arterial e venoso, e os mecanismos físicos que governam, do ponto de vista hidráulico, o fluxo e a diferença de pressão entre esses territórios.

TIPOS DE VASOS SANGÜÍNEOS E SUAS CARACTERÍSTICAS

O sistema circulatório pode ser subdividido em **circulação sistêmica** (arterial e venosa) e **pulmonar** (Figura 24.1). Está destacada, também, na Figura 24.1, a presença da microcirculação. O sangue venoso, proveniente (setas) das veias cava inferior e superior (seccionada na Figura 24.1), chega ao átrio direito (AD), e deste passa para o ventrículo direito (VD), através da válvula tricúspide, situada entre o AD e o VD. Aqui, bem como em outros pontos da Figura 24.1, as válvulas estão representadas, didaticamente, por dois abaulamentos entre as cavidades. A seguir o sangue vai do VD para a **circulação pulmonar**, por meio da artéria pulmonar, passando através da válvula pulmonar. Está mostrado, também, na Figura 24.1, que o sangue arterial proveniente das veias pulmonares (pequenas setas) chega ao átrio esquerdo (AE), e deste passa para o ventrículo esquerdo (VE), através da válvula mitral; a seguir, o sangue é propellido do VE para a **circulação arterial**, por meio da aorta, passando através da válvula aórtica.

Destaca-se, anatomicamente, na transição entre as circulações arterial e venosa, a presença de um importante segmento vascular que é a **microcirculação** (Figura 24.2), a qual é composta das arteríolas, capilares, vênulas, anastomoses arteriovenosas e linfáticos. O vaso capilar, a anastomose arteriovenosa e o linfático são estudados, do ponto de vista funcional, no capítulo pertinente. A **circulação sistêmica** também é denominada **grande circulação** ou **circulação periférica**, e tem por finalidade prover o suprimento de sangue arterial a todos os tecidos, e, também, coletar sangue venoso destes tecidos, retornando-o ao coração e, subsequentemente, à **circulação pulmonar**, para

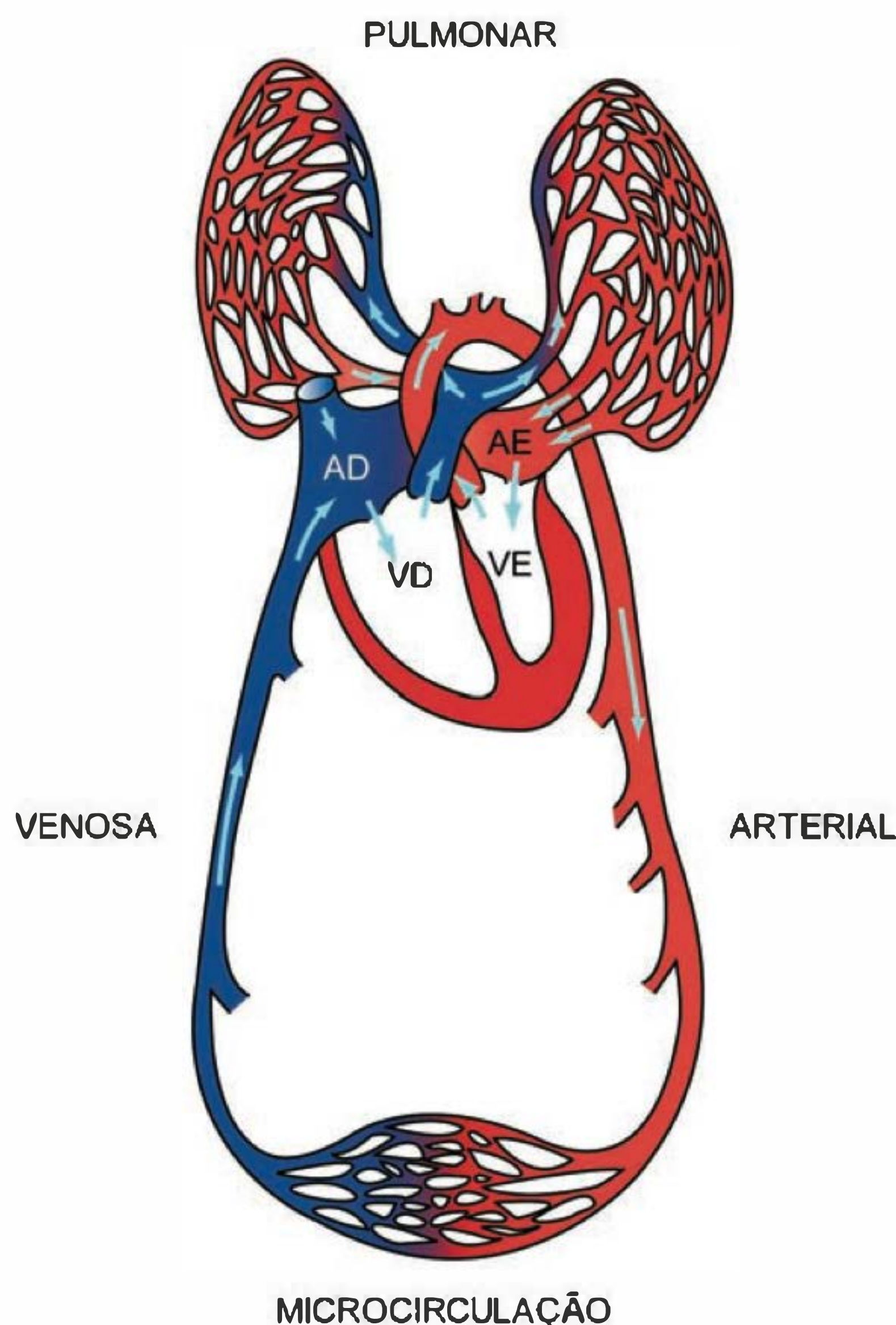


Fig. 24.1 Circulações sistêmica (arterial, venosa e microcirculação) e pulmonar. AD, átrio direito; VD, ventrículo direito; AE, átrio esquerdo; VE, ventrículo esquerdo. As válvulas cardíacas (tricúspide, pulmonar, mitral e aórtica) estão descritas no texto e são aqui representadas por abaulamentos entre as respectivas cavidades. (Modificado de Comroe JL. *Fisiologia da Respiração*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 127, 1977.)

o processo de arterialização. Nos pulmões, além da circulação **pulmonar** propriamente dita, que tem por finalidade permutar gases (particularmente O_2 e CO_2) entre o sangue e o ar alveolar, encontra-se a **circulação bronquial**, componente da **circulação sistêmica arterial**, a qual provê as vias aéreas e estruturas pulmonares, exceto a parede alveolar, de elementos nutricionais. Além do provimento de nutrientes para os tecidos e remoção de produtos do metabolismo, o sistema circulatório tem, também, a função de troca de calor no organismo. Como a **circulação sistêmica arterial** mantém um regime de pressão mais elevado que a **circulação sistêmica venosa**, isto confere aos vasos de ambos os segmentos características anatômicas bastante peculiares, que serão examinadas a seguir.

Está mostrado na Figura 24.3 que a artéria apresenta três camadas distintas, a **túnica adventícia** (externa), composta principalmente por fibras elásticas e colágeno, a **túnica média** (intermediária), composta essencialmente por fibras musculares lisas dispostas circularmente, e a **túnica íntima** (interna), composta pelo endotélio e tecido subendotelial. Nota-se, ainda, na Figura 24.3, que uma veia de diâmetro equivalente à artéria ao lado possui as mesmas camadas descritas para a artéria, com a diferença que a espessura da

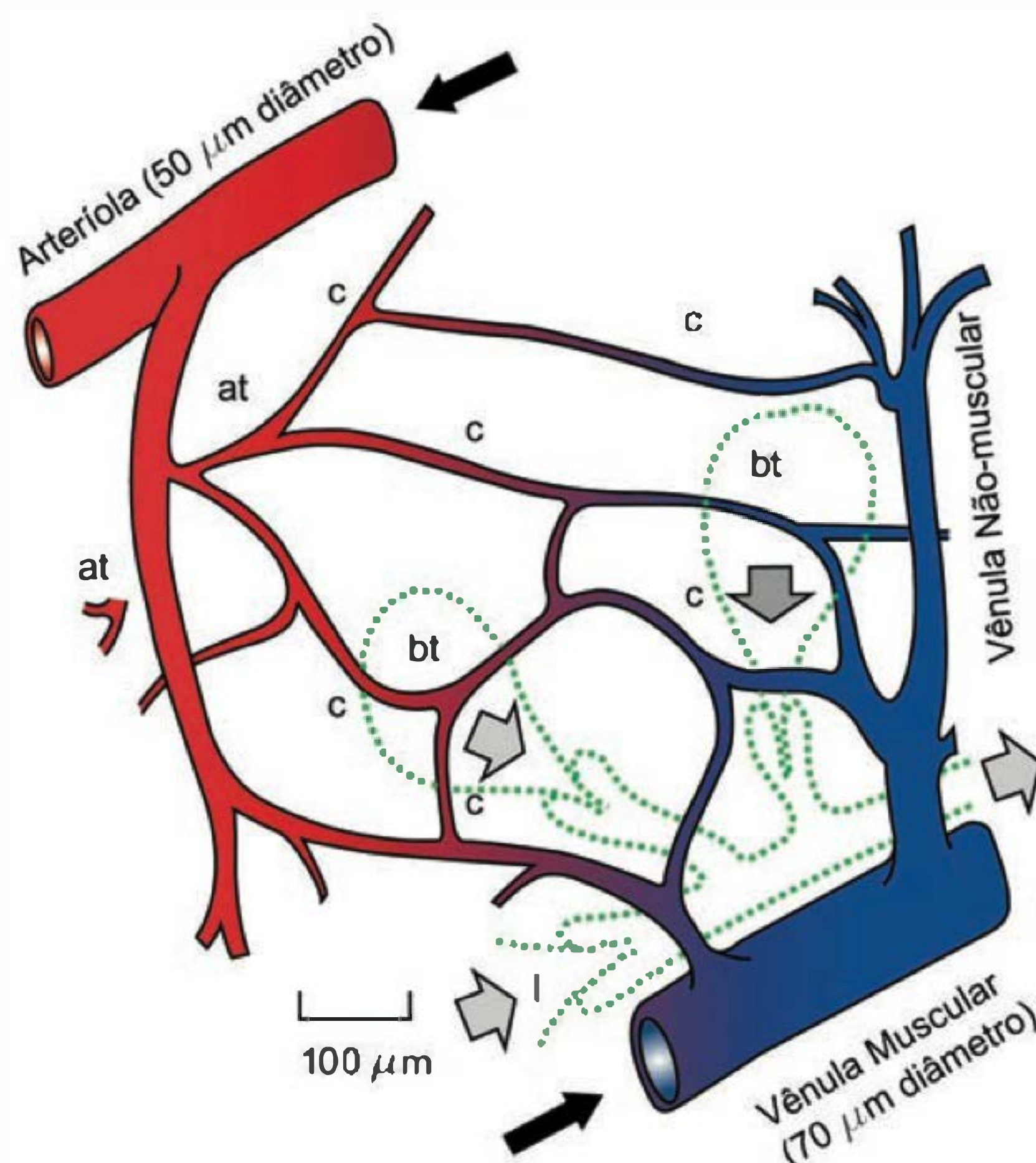


Fig. 24.2 Representação diagramática da microcirculação incluindo arteríolas, capilares, vênulas e linfáticos. Símbolos: at, arteriola terminal; c, capilar; l, linfático condutor; bt, bulbo linfático terminal. As setas indicam o sentido do sangue e do fluxo linfático. (Modificado de Ruch TC, Patton HD. *Physiology and Biophysics*. 21st ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 861, 1989.)

camada média é muito reduzida. Este aspecto anatômico peculiar confere às veias uma maior complacência (distensibilidade) que as artérias, fazendo com que a **circulação sistêmica venosa** tenha por característica alta distensibilidade, armazenando, por conseguinte, uma maior quantidade de sangue que a **circulação sistêmica arterial**. Está mostrado, também, na Figura 24.3, um vaso capilar cuja parede consiste em uma camada única de células endoteliais sustentadas por uma membrana basal. A secção transversal do vaso capilar ilustra a parede vascular constituída de uma célula endotelial única, com destaque para o núcleo da mesma e a membrana basal.

A Figura 24.4 é uma representação diagramática de uma arteriola e sua correspondente artéria de pequeno calibre. Observa-se que a **arteriola** possui uma **túnica média** composta de musculatura lisa bastante desenvolvida e uma luz vascular reduzida, conferindo a este vaso, quando comparado à artéria de pequeno calibre, uma razão **diâmetro da luz/diâmetro do vaso** muito pequena. Esta exuberância da **túnica média** das **arteríolas** confere a este território vascular uma alta capacidade de controle da resistência ao fluxo sanguíneo, sendo este território o principal controlador da **resistência periférica**, e, portanto, da pressão arterial, conforme será examinado mais adiante.

VELOCIDADE DO SANGUE

Entende-se por velocidade do fluxo sanguíneo (velocidade linear) a razão entre o deslocamento de uma dada partícula sanguínea e o intervalo de tempo. Esta velocidade é,

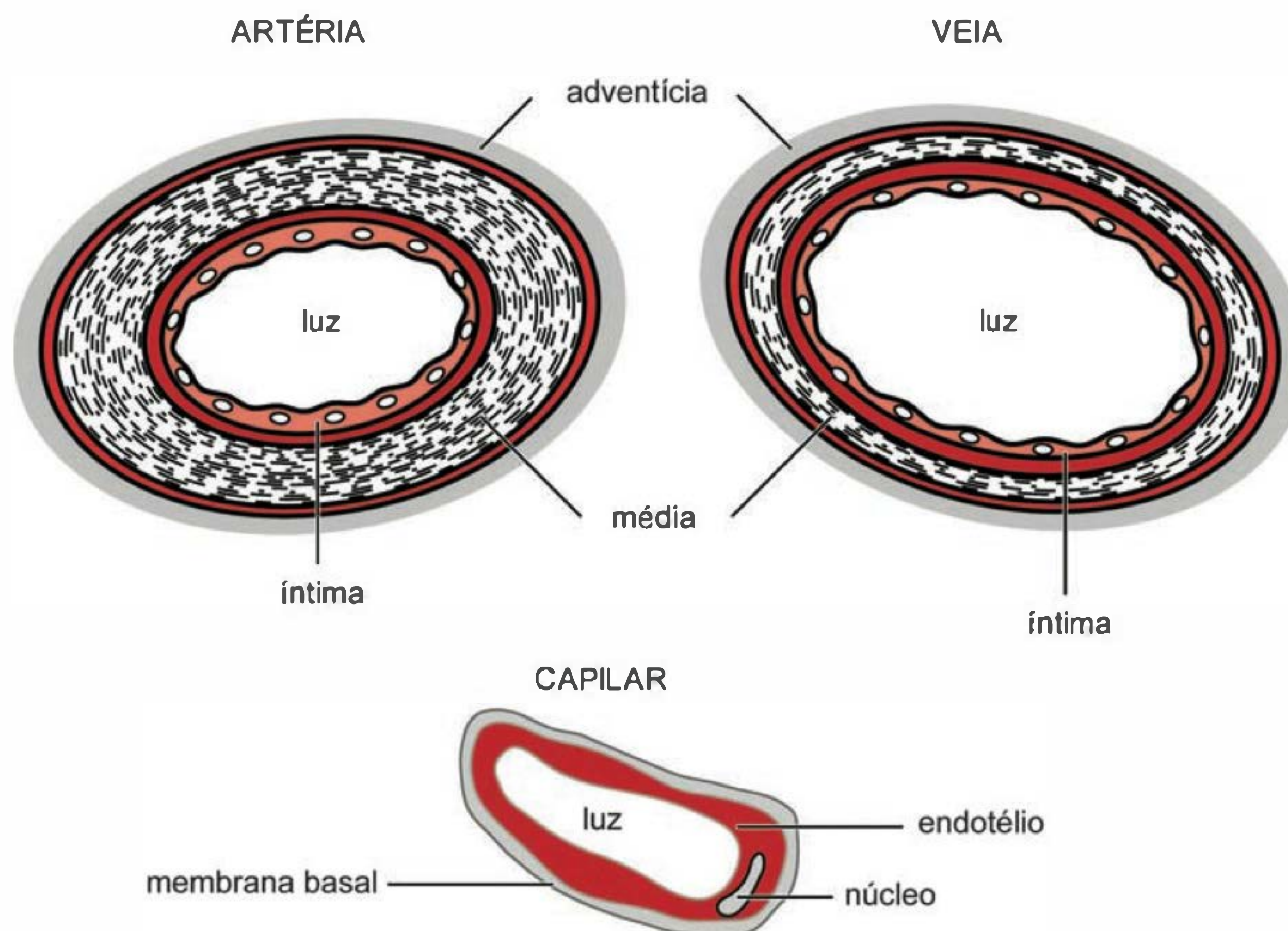


Fig. 24.3 Diagrama de artéria, veia e vaso capilar. Observe que a artéria tem uma relação diâmetro da luz/diâmetro do vaso menor do que a da veia, mas ambas possuem as mesmas estruturas nas túnicas íntima, média e adventícia.

geralmente, expressa em cm/s. Um conceito importante para a análise da velocidade do fluxo sanguíneo ao longo do sistema circulatório é o da área de secção transversal. O sistema circulatório consiste em uma rede de vasos ramificados, que apresenta uma área total de secção transversal maior do que a área de secção transversal do vaso original. Isto significa que a área total de secção transversal do sistema

circulatório aumenta à medida que a aorta se ramifica em artérias com calibres menores, arteríolas e capilares.

Está ilustrada na Figura 24.5 a relação entre a área de secção transversal e a velocidade do fluxo sanguíneo nos vários segmentos da circulação sistêmica, obtida a partir de uma situação experimental realizada em um cão. Observa-se na Figura 24.5 que a velocidade do sangue (cm/s) é inversamente proporcional à área de secção transversal (cm²) do território onde o fluxo sanguíneo está ocorrendo. Na aorta do cão, cuja área de secção transversal é da ordem de 1,2 cm², a velocidade do sangue é de 40 a 50 cm/s. À medida que o sangue caminha para a periferia a área de secção transversal dos territórios vai aumentando, gradualmente, até atingir, no nível dos capilares, uma área de aproximadamente 625 cm². Nos capilares, a velocidade do sangue é reduzida para cerca de 0,08 cm/s.

A importância da redução da velocidade do sangue no território capilar é no sentido de se garantir um tempo adequado para que se processe a saída de nutrientes para os tecidos, e a subsequente remoção de produtos do meta-

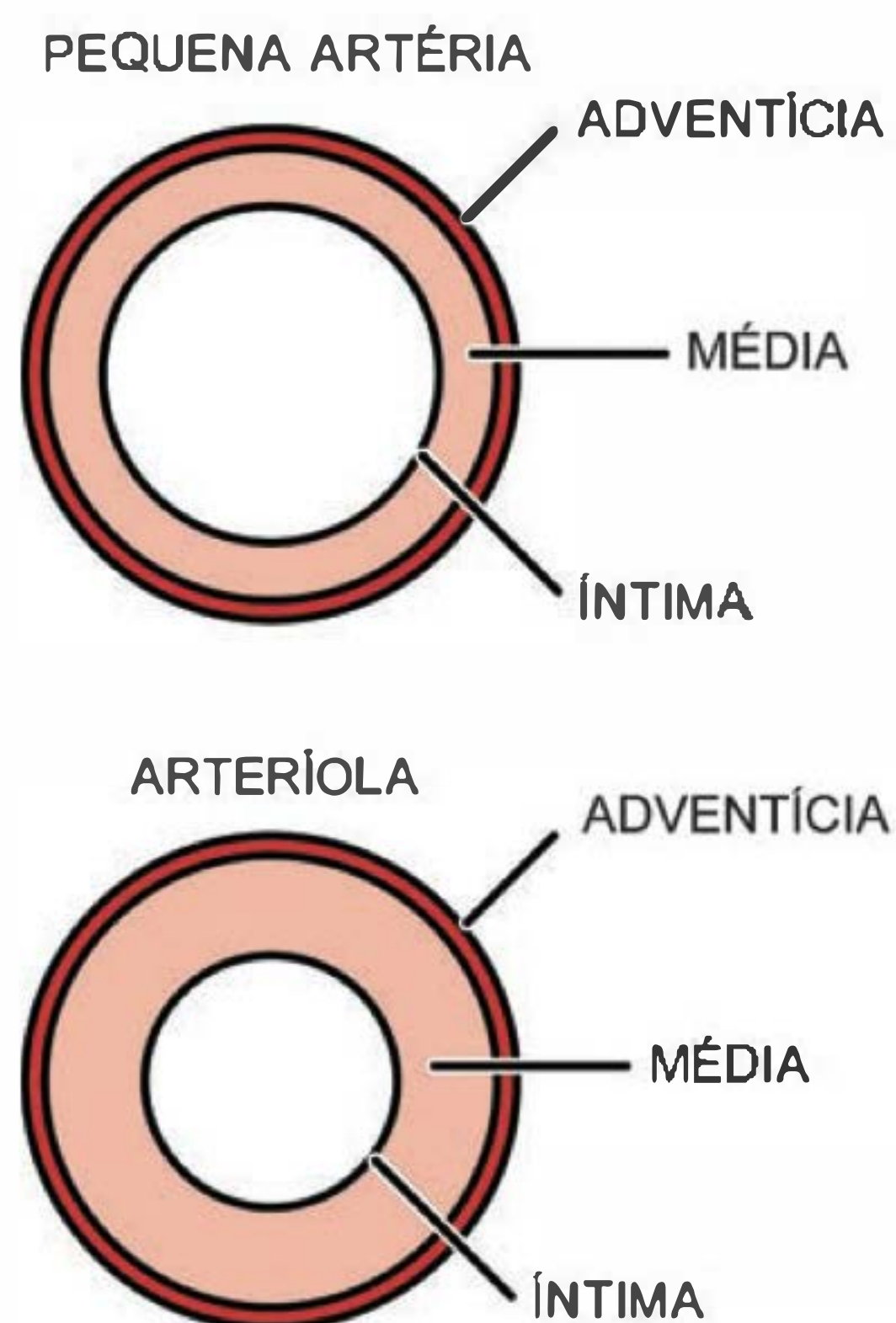


Fig. 24.4 Representação diagramática de uma arteríola e sua correspondente artéria de pequeno calibre. Observe que a arteríola possui uma camada muscular espessa com grande quantidade de músculo liso, tecido elástico e tecido conjuntivo. A relação diâmetro da luz/diâmetro do vaso da arteríola é bem menor que a relação da artéria de pequeno calibre.

Quadro 24.1 Cálculo do fluxo

O produto área \times velocidade é constante, ou seja, é o mesmo em todos os territórios. A título de ilustração, o cálculo do fluxo na aorta de um cão indica: $40 \text{ cm/s} \times 1,2 \text{ cm}^2 = 48 \text{ mL/s}$. Nos capilares o cálculo do fluxo sanguíneo indica: $0,08 \text{ cm/s} \times 625 \text{ cm}^2 = 50 \text{ mL/s}$, valor este, guardando-se a aproximação dos cálculos, praticamente idêntico ao fluxo sanguíneo da aorta. Vale ressaltar que o fluxo aórtico de 48 mL/s representa um volume minuto cardíaco, também denominado débito cardíaco, de 2.880 mL/min. Volume minuto cardíaco é o volume de sangue ejetado pelo ventrículo esquerdo por minuto, e será examinado adiante.

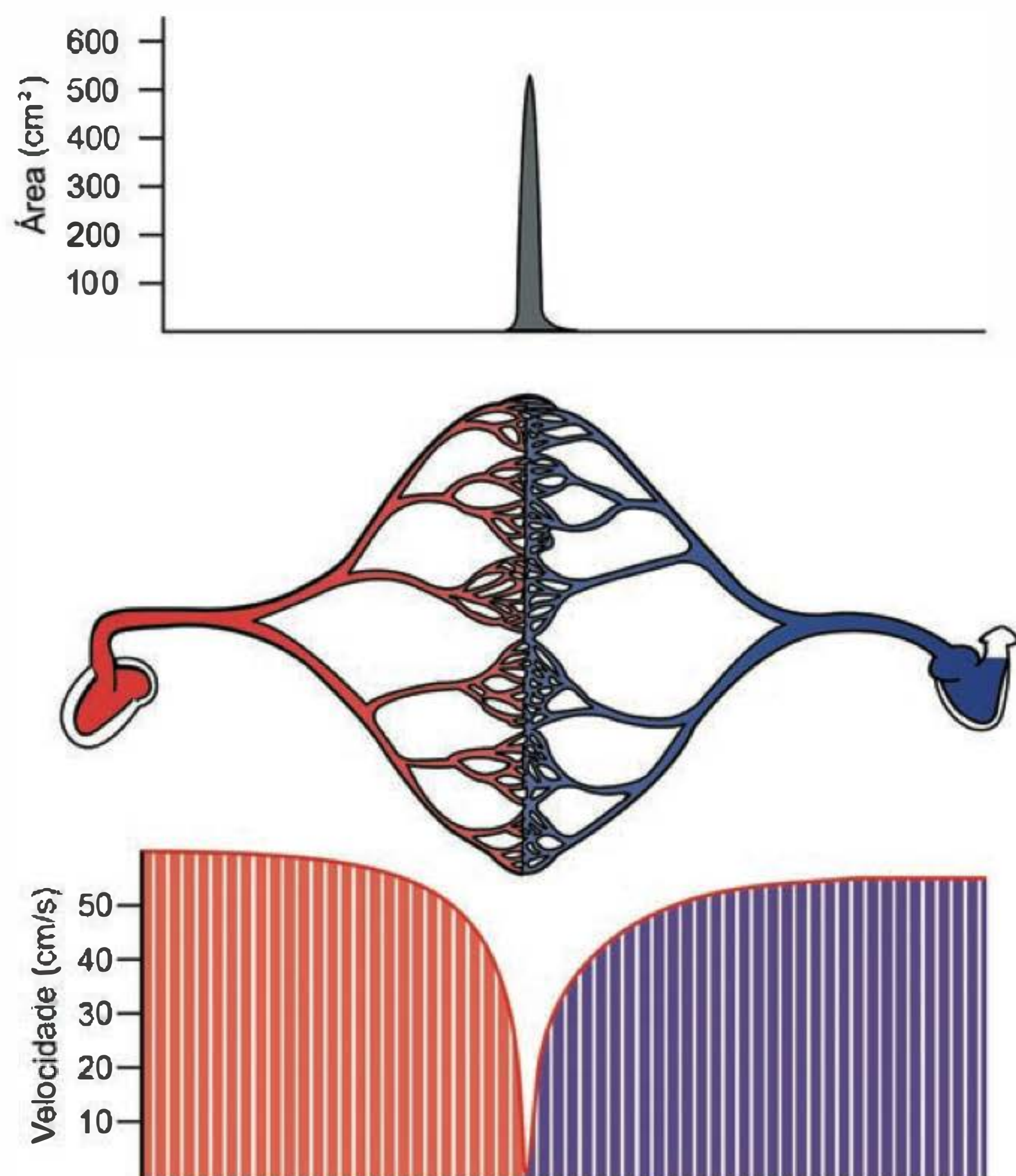


Fig. 24.5 Relação entre área de secção transversal e velocidade do fluxo sanguíneo na circulação sistêmica. (Modificado de Rushmer RF. *Cardiovascular Dynamics*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 8, 1970.)

bolismo. Em seguida, com a progressão do sangue para o coração (entenda-se átrio direito), a área de secção transversal do território venoso vai se reduzindo com consequente aumento da velocidade do sangue. Vale a pena destacar que o fato de as veias apresentarem maior calibre que as suas correspondentes artérias faz com que a área de secção transversal no território venoso seja maior e, consequentemente, apresente uma velocidade do sangue um pouco menor que a do território arterial.

FLUXO LAMELAR E TURBILHONAR

Em condições normais, no sistema circulatório, o fluxo sanguíneo é do tipo **lamelar** (ou laminar). Isto porque o mesmo tem como característica fluir em lamelas (lâminas), as quais apresentam uma maior velocidade no centro do vaso (Figura 24.6), a qual vai diminuindo, gradualmente, à medida que a lamela se situa próximo da parede vascular. Uma propriedade importante do fluxo lamelar é que o mesmo não gera vibrações com consequente ruído.

Está mostrada na Figura 24.6 a existência, em um determinado vaso, de uma relação linear entre o **fluxo de sangue** e a **diferença de pressão**¹ existente entre as extremidades

¹Diferença de pressão: trata-se da diferença de pressão axial, ou seja, da diferença de pressão entre dois pontos ao longo do eixo de um tubo, ou vaso sanguíneo. No sistema circulatório esta diferença de pressão é representada pelo ΔP , que determina o fluxo sanguíneo entre as extremidades arterial e venosa da circulação sistêmica (ou pulmonar).

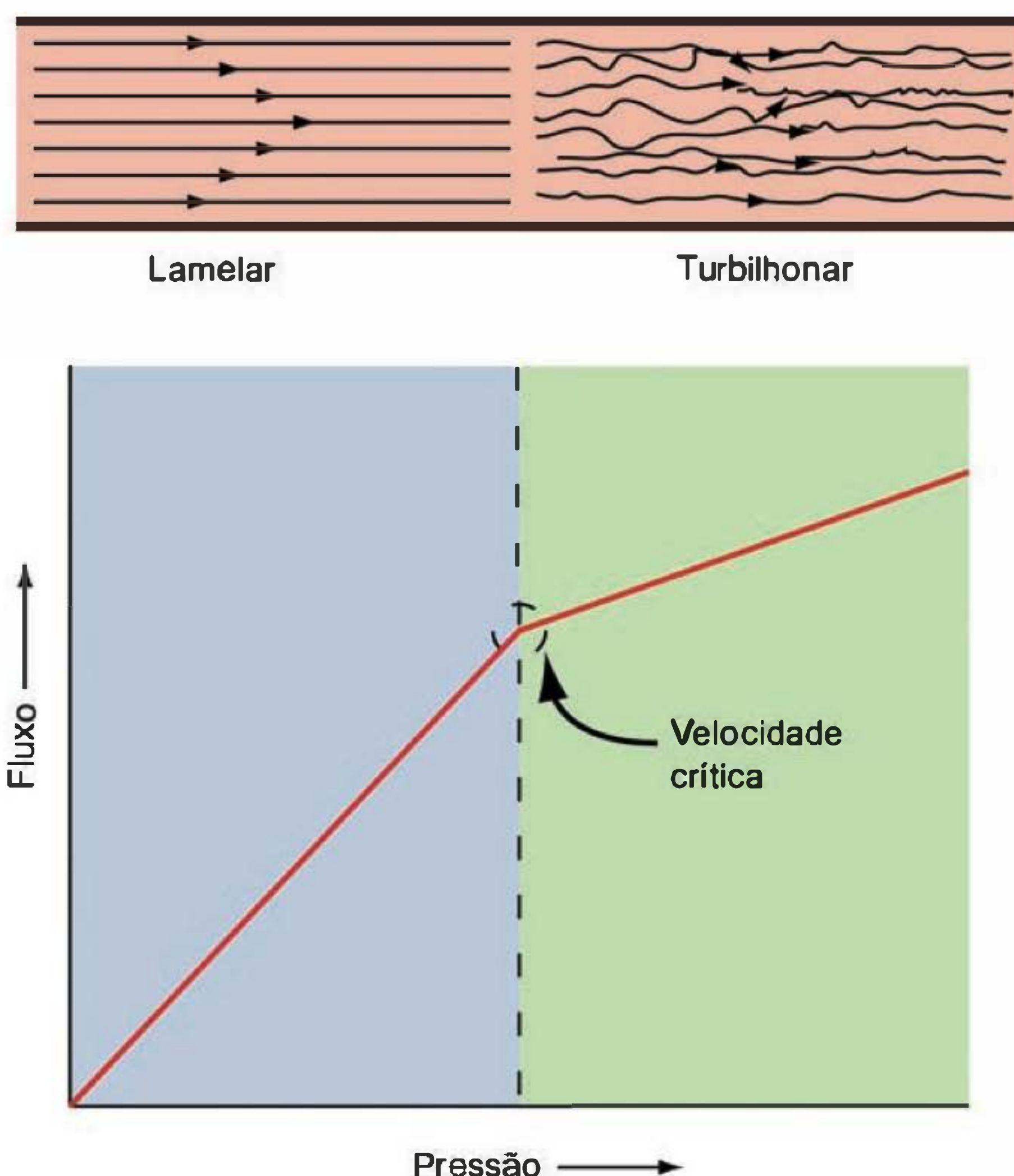


Fig. 24.6 Relação linear entre variação da pressão e fluxo para um líquido com viscosidade constante. (Modificado de Ruch TC, Patton HD. *Physiology and Biophysics*. 20th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 19, 1974.)

deste vaso. Esta relação linear é determinada pela lei de Poiseuille (ver adiante), como mostra a primeira parte da curva antes de o fluxo atingir uma determinada velocidade crítica V_c , na qual a relação **fluxo de sangue vs. diferença de pressão (ΔP)** deixa de ser linear. Uma vez atingida a V_c a lei de Poiseuille não é mais obedecida, com consequente alteração da inclinação da curva. Neste ponto de inflexão da curva, Osborne Reynolds demonstrou, em 1883, que o fluxo passa de lamelar para **turbilhonar**. No fluxo lamelar a energia produzida pela ΔP responsável pelo fluxo é dissipada contra a viscosidade do líquido (dissipação entre as camadas adjacentes); na turbulência, a ΔP é utilizada para criar a energia cinética do turbilhão, e uma nova lei substituirá a de Poiseuille. A resistência ao fluxo passa a depender, agora, da densidade do líquido (sangue, no caso) ao invés da viscosidade. Osborne Reynolds mostrou que a V_c depende da viscosidade do líquido, da sua densidade e do raio do tubo (vaso), sendo definida pela equação a seguir:

$$V_c = \frac{K\eta}{\rho r} \quad (1)$$

onde:

K = número de Reynolds

η = viscosidade (poise)²

ρ = densidade (g/mL)

r = raio (cm)

²Poise é a unidade de viscosidade, assim denominada, em homenagem a Poiseuille.

A partir da Equação 1 pode-se calcular que a V_c do sangue na aorta, para turbilhonamento, é cerca de 40 cm/s. Para um homem em repouso, o volume minuto cardíaco, ou débito cardíaco, é de aproximadamente 5.000 mL/min, ou 83,3 mL/s. A velocidade média do sangue na aorta, durante a fase de ejeção sistólica, é de, aproximadamente, 30 cm/s, que é menor que a V_c (40 cm/s). Porém, no pico de ejeção sistólica, a velocidade do sangue é maior do que a V_c , o que implica certa turbulência. Durante exercícios extenuantes pode haver turbulência na aorta com duração um pouco mais prolongada na fase sistólica do ciclo cardíaco. Durante uma circulação normal não haverá turbulência em qualquer território vascular, exceto próximo às válvulas, quando suas aberturas e fechamentos criam bruscos aumentos locais da velocidade do fluxo.

Número de Reynolds (K): nas condições especificadas pela lei de Poiseuille (ver adiante) a velocidade crítica para turbilhonamento pode ser predita por meio do número de Reynolds (K), o qual é adimensional, e é definido pela Equação 2:

$$K = \frac{vdp}{\eta} \quad (2)$$

K = número de Reynolds

v = velocidade do sangue (cm/s)

d = diâmetro do vaso (cm)

ρ = densidade do sangue (g/mL)

η = viscosidade do sangue (poise)

K vale aproximadamente 1.000 para muitos líquidos, inclusive o sangue. Todavia, este valor é válido quando se trata de fluxo em um tubo longo e de diâmetro uniforme, sendo menor do que 1.000 para tubos curvos ou quando existe um estreitamento dos mesmos. Em um vaso reto e calibroso como a aorta, K é maior do que 1.000, e para um vaso pequeno e ramificado, como as arteríolas, K é cerca de 200. K pode ser interpretado, também, como uma tendência ao turbilhonamento. Do ponto de vista fisiológico, a equação do **número de Reynolds** (Equação 2) indica que, com o aumento da velocidade do sangue na aorta, durante a fase de ejeção sistólica, K aumenta, e assim, eleva a tendência ao turbilhonamento sanguíneo, que acaba ocorrendo no pico de ejeção sistólica. Uma outra conclusão que pode ser tirada é que K prediz que ocorrerão turbulências em tubos (vasos) com grandes calibres (diâmetros), grandes velocidades e baixa viscosidade. Turbulências localizadas também poderão ocorrer nas bifurcações dos ramos arteriais, condição esta que pode ser exacerbada pelo processo de arteriosclerose, conforme será examinado adiante.

Aplicações dos conceitos de fluxo lamelar e turbilhonar

Já foi mencionado que, durante o exercício físico, a velocidade do sangue na aorta, no pico de ejeção sistólica, pode ultrapassar a V_c para turbilhonamento, gerando certo ruído. Além disso, foi mencionado, também, que a passagem do sangue pelas válvulas cardíacas se faz em regime turbilhonar, gerando ruído. Uma situação fisiológica em que os conceitos de fluxo lamelar e turbilhonar são aplicados é na

medida indireta da pressão arterial pelo método esfigmomanométrico auscultatório, o qual utiliza um estetoscópio para ouvir os ruídos provocados pelo fluxo turbilhonar. Neste método, após o colapamento, por exemplo, da artéria braquial, a desinsuflação do manguito pneumático fará com que esta artéria seja gradualmente desocluída, e na primeira passagem de sangue onde se faz a desocclusão, a velocidade do sangue será muito alta, gerando um ruído perfeitamente audível, que é associado à pressão sistólica (máxima) do indivíduo. Com a continuidade da desinsuflação do manguito a luz da artéria braquial irá, gradualmente, assumir o seu diâmetro normal, e quando a pressão do manguito pneumático se igualar à pressão diastólica (mínima) do indivíduo, o sangue voltará a fluir em regime lamelar, e, portanto, deixará de apresentar aquele ruído audível característico. É neste momento da volta ao regime de fluxo sanguíneo lamelar, associado ao desaparecimento de ruído, que se determina, pela pressão imposta naquele instante pelo manguito pneumático, a pressão arterial diastólica (mínima) do indivíduo. Vale ressaltar que em condições normais o sangue flui em regime de fluxo lamelar, não gerando, portanto, qualquer ruído. Do ponto de vista patológico podem ser destacadas algumas situações em que ruídos podem ser ouvidos devido ao turbilhonamento sanguíneo: (a) estreitamento de grandes vasos, como no caso da coartação (estreitamento) da aorta; (b) oclusão parcial de grandes vasos (por exemplo, carótida ou artéria femoral) por placa aterosclerótica; (c) persistência do duto arterioso (comunicação existente entre a aorta e a artéria pulmonar durante a gestação, e que deixa de se fechar após o parto); (d) comunicações arteriovenosas (*shunts*); (e) redução da viscosidade do sangue, a qual pode gerar o sopro observado nos quadros de anemias (ver Quadro 24.2).

FLUXO SANGUÍNEO

Entende-se por **fluxo** de um líquido o deslocamento de um determinado volume, deste líquido, pela unidade de tempo, e que é expresso, geralmente, em L/s (litros/segundo) ou mL/s (mililitros/segundo). Já foi mencionado que na circulação sanguínea o volume de sangue ejetado pelo coração por minuto, em um homem adulto em repouso, é cerca de 5 L. Os conceitos aplicados ao fluxo de sangue no sistema circulatório se devem, em muito, aos conhecimentos obtidos pelo físico francês Poiseuille, o qual estudou, no século 19, as leis que regem o fluxo de líquidos em pequenos tubos. Poiseuille descreveu uma equação (Equação 3) que veio, posteriormente, a receber o seu nome, e que estabelece o seguinte: o fluxo (F) através de um tubo cilíndrico é diretamente proporcional à diferença de pressão (ΔP) existente entre as extremidades do tubo e ao raio do tubo elevado à quarta potência (r^4), e inversamente proporcional ao comprimento do tubo (L) e à viscosidade do líquido (η). Completam a equação as constantes π e 8.

Equação de Poiseuille

$$F = \frac{\pi \cdot \Delta P \cdot r^4}{8 \cdot L \cdot \eta} \quad (3)$$

Quadro 24.2 Ruídos decorrentes do turbilhonamento sanguíneo

É importante destacar que no sistema circulatório são detectados ruídos normais, decorrentes da passagem do sangue pelas válvulas cardíacas, quando dos batimentos cardíacos. Estes ruídos (bulhas) são gerados pela aceleração e desaceleração do fluxo sanguíneo e não possuem significado patológico. Quando alterações valvulares cardíacas ocorrem — por exemplo, estreitamento ou insuficiência — aí aparecem ruídos patológicos, chamados sopros, que não são objeto de estudo neste capítulo.

RUÍDO FUNCIONAL

Durante a fase inicial da sístole ventricular ocorre, virtualmente, nos seres humanos, um ruído decorrente do turbilhonamento sanguíneo, embora este ruído não seja, necessariamente, audível. Este ruído pode ser ouvido particularmente em crianças com uma parede torácica mais delgada. O ruído sistólico funcional pode ser ouvido em todas as pessoas, desde que sejam utilizados sistemas de registro com sensibilidade adequada. O ruído funcional geralmente é ouvido na área precordial correspondente ao foco de ausculta da válvula pulmonar, situado no segundo espaço intercostal esquerdo, ao lado da borda esternal.

RUÍDOS PATOLÓGICOS

Coartação (estreitamento) da aorta. Esta é uma situação fisiopatológica bastante ilustrativa de turbilhonamento do fluxo sanguíneo, especialmente quando este estreitamento se dá na aorta abdominal. Em condições normais o sangue flui pela aorta abdominal em regime lamelar, sem gerar

qualquer ruído audível. Como mencionado anteriormente, o estreitamento do vaso, no caso a aorta, fará com que o sangue passe a fluir com maior velocidade, ou seja, acima da sua velocidade crítica (V_c), gerando um ruído contínuo, audível com o estetoscópio, auxiliando no diagnóstico deste quadro patológico.

Placas arterioescleróticas. Esta é uma condição fisiopatológica que pode ser observada na carótida ou na artéria femoral, cuja obstrução parcial do vaso faz com que o fluxo sanguíneo ultrapasse a sua velocidade crítica (V_c), gerando um ruído contínuo, a exemplo da coartação da aorta.

Patência do duto arterioso. Apresenta um ruído contínuo, característico, gerado pelo turbilhonamento do sangue, quando o duto arterioso (comunicação entre a aorta e a artéria pulmonar durante a gestação), deixa de se fechar logo após o nascimento.

Fístulas arteriovenosas. Apresentam ruídos contínuos que podem ser auscultados, decorrentes do turbilhonamento devido à alta velocidade do fluxo. As fístulas arteriovenosas podem ser congênitas ou adquiridas. Dentre algumas situações em que as mesmas podem ser encontradas, cita-se a origem anômala da artéria coronária esquerda a partir do tronco pulmonar.

Anemias. Em alguns pacientes anêmicos podem ser observados ruídos gerados pelo turbilhonamento do sangue. Este turbilhonamento tem sua origem na baixa viscosidade do sangue com conseqüente elevada velocidade do mesmo; estes pacientes apresentam um débito cardíaco (volume minuto cardíaco) acima do normal, o que justifica a alta velocidade do sangue.

no sistema cm^3/s , as unidades são: **F** (cm^3/s); **ΔP** (dina/cm^2); **r** e **L** (cm); **η** (**poise**). Poise é a unidade de viscosidade, a qual corresponde a $\text{dina.s}/\text{cm}^2$. Pressão é força por unidade de área, e sua unidade física é dina/cm^2 .

A Equação 3 foi descrita pressupondo-se o fluxo de um líquido ideal, ou seja, que possuísse uma viscosidade constante e que não fosse dependente da velocidade e da tensão de cisalhamento³ entre as lamelas do líquido; que o tubo fosse rígido e tivesse um comprimento relativamente longo quando comparado com o raio do mesmo; que o fluxo fosse laminar e não pulsátil; e que a velocidade do líquido próximo à parede do tubo fosse zero. O fato de o sangue se constituir em uma suspensão de células com viscosidade variável (dependente da tensão de cisalhamento), apresentar um fluxo pulsátil, às vezes turbulento, não impede que a Equação 3 possa ser aplicada, com bastante aproximação, ao sistema circulatório. Uma das aplicações importantes da Equação 3 ao sistema circulatório é que qualquer variação do calibre (raio) das arteríolas tem como repercussão uma variação de fluxo elevada à quarta potência. Por exemplo, a duplicação do raio de uma arteríola implicará a elevação do fluxo sanguíneo (mL/min) em 16 vezes. A

relação inversa é válida, ou seja, com a redução do calibre da arteríola à metade (vasoconstrição), o fluxo sanguíneo se reduzirá, também, 16 vezes. Um outro fator do qual depende o fluxo de um líquido é a viscosidade do mesmo. Viscosidade pode ser entendida como a fricção interna entre as camadas (lamelas) formadas com o movimento de um líquido em um regime de fluxo laminar. A energia despendida pelo líquido para vencer a sua viscosidade é transformada em calor. Mesmo que o sangue não possua uma viscosidade constante ao longo da circulação, segundo a Equação 3 aplicada nestas circunstâncias, o fluxo é inversamente proporcional à viscosidade do sangue. Considerando-se, ainda, o fluxo de sangue no sistema circulatório, um aumento do hematócrito (porcentagem de glóbulos vermelhos no sangue) implicará um aumento da viscosidade do sangue, com conseqüente aumento da fricção entre as lamelas, impondo uma resistência ao fluxo sanguíneo, levando à redução do mesmo, conforme estabelecido pela Equação 3 (ver Quadro 24.3).

RELAÇÃO ENTRE FLUXO, PRESSÃO E RESISTÊNCIA

A relação entre fluxo sanguíneo (volume minuto cardíaco ou VMC), pressão arterial média (média aritmética dos valores instantâneos da pressão arterial durante um pulso

³Tensão de cisalhamento: é a força tangencial existente entre as lamelas de sangue; em inglês é denominada *shear stress*.

Quadro 24.3 Policitemia

Policitemia (eritrocitose) é um quadro caracterizado por aumento do número de glóbulos vermelhos no sangue. Não se refere a uma doença específica, mas a várias situações fisiopatológicas. A policitemia pode ser classificada como **absoluta**, quando apresenta um aumento absoluto do número de glóbulos vermelhos, ou **relativa**, quando o número absoluto de glóbulos vermelhos é normal, mas o volume plasmático se encontra reduzido, causando um aumento do hematócrito. A policitemia **absoluta** pode ser, ainda, subdividida em **primária** (policitemia vera), ou **secundária**. A policitemia **primária** é causada por uma alteração das células produtoras de glóbulos vermelhos, elevando o número destes para 7-8 milhões/mm³ (o valor normal é 5,5 milhões/mm³ no homem, e 4,8 milhões/mm³ na mulher), e o hematócrito para 60 a 70% (o valor normal é 42% para o homem e 38% para mulher). A policitemia **secundária** é causada por um aumento da secreção de **eritropoietina** (hormônio circulante que estimula a produção de glóbulos vermelhos), que ocorre em determinadas doenças cardíacas ou pulmonares, as quais apresentam hipoxemia (baixa pressão parcial de oxigênio no sangue). Ocorre, também, em elevadas altitudes (**policitemia fisiológica**), ou, então, naquelas doenças que causam uma secreção exagerada da **eritropoietina**, como alguns tumores ou patologias renais. Um tipo comum de policitemia secundária é a policitemia fisiológica que ocorre naqueles indivíduos que vivem em altitudes elevadas (cerca de 5.000 m), cujo número de glóbulos vermelhos atinge 6 a 7 milhões/mm³. Estes indivíduos apresentam aumento do volume sanguíneo e da viscosidade do sangue, a qual se eleva exponencialmente com o hematócrito. Do ponto de vista hemodinâmico o aumento da viscosidade causa elevação da resistência ao fluxo sanguíneo com conseqüente redução deste último.

arterial ou PAM) e resistência ao fluxo sanguíneo (resistência periférica ou RP) é definida pela equação a seguir:

$$PAM = VMC \times RP \quad (4)$$

A Equação 4 nada mais é que uma simplificação da Equação 3 que leva em conta, durante o fluxo laminar, apenas a resistência friccional (viscosa) entre as camadas (lamelas) de sangue, as quais apresentam diferentes velocidades. Embora esta relação não leve em conta a energia cinética da massa sanguínea em movimento e a distensibilidade vascular (**capacitância**), ela é aplicável, quantitativamente, do ponto de vista hemodinâmico, ao sistema circulatório. Ressalta-se que do ponto de vista físico, a Equação 4 é análoga à **lei de Ohm** ($\Delta V = R \cdot I$) do circuito elétrico, onde ΔV é a diferença de potencial, R é a resistência à corrente elétrica, e I é a corrente.

Quanto às unidades físicas, o VMC é expresso em L/min, a PAM é, tradicionalmente, expressa em mm Hg, e a RP é, também, tradicionalmente expressa em unidade arbitrária (unidade de resistência periférica ou URP), sendo constituída, a rigor, de dina.s/cm⁵, a partir da relação entre as unidades de pressão e fluxo. Destaca-se que a RP é, com frequência, referida como resistência periférica total (RPT) ao fluxo sanguíneo.

Conceito de pressão arterial média (PAM)

Sabe-se que durante a fase sistólica (esvaziamento ventricular) do ciclo cardíaco, é gerada uma variação de pressão na aorta (Figura 24.7) que é denominada pulso aórtico, ou pulso arterial, e que se propaga ao longo da circulação arterial. Este pulso apresenta um valor mínimo de pressão, denominado **pressão diastólica**, e um valor máximo denominado **pressão sistólica**. Ocorre que do ponto de vista hemodinâmico, a Equação 4, a qual relaciona pressão arterial, fluxo sanguíneo (VMC) e resistência ao fluxo (RP), leva em consideração a PAM (Figura 24.7) da circulação arterial, e não os valores pulsáteis (sistólico/diastólico). A PAM é, de fato, a média aritmética dos **valores instantâneos** do pulso arterial durante um ciclo cardíaco. É importante salientar que a PAM não é a média aritmética das pressões sistólica (máxima) e diastólica (mínima). Por exemplo, se a pressão sistólica é 120 mm Hg e a diastólica 80 mm Hg, a PAM não é 100 mm Hg, isto porque o cálculo da PAM leva em consideração a **amplitude** e o **contorno** (velocidades de subida e descida) do pulso arterial. Está ilustrado na Figura 24.7 o método de determinação da PAM a partir de um pulso arterial. A PAM é calculada, de início, pela medida da área (cm²) sob o pulso arterial (retângulo aproximado), e em seguida pela divisão desta área pela base (cm) do pulso arterial, a qual fornecerá a altura (PAM) do retângulo. Em termos matemáticos, o cálculo da área é feito por meio do processo de **integração**, no qual a área sob a subida (início da fase sistólica do ciclo cardíaco) do pulso arterial é menor que a área sob a descida (final da sístole e toda a fase diastólica do ciclo cardíaco) deste pulso arterial.

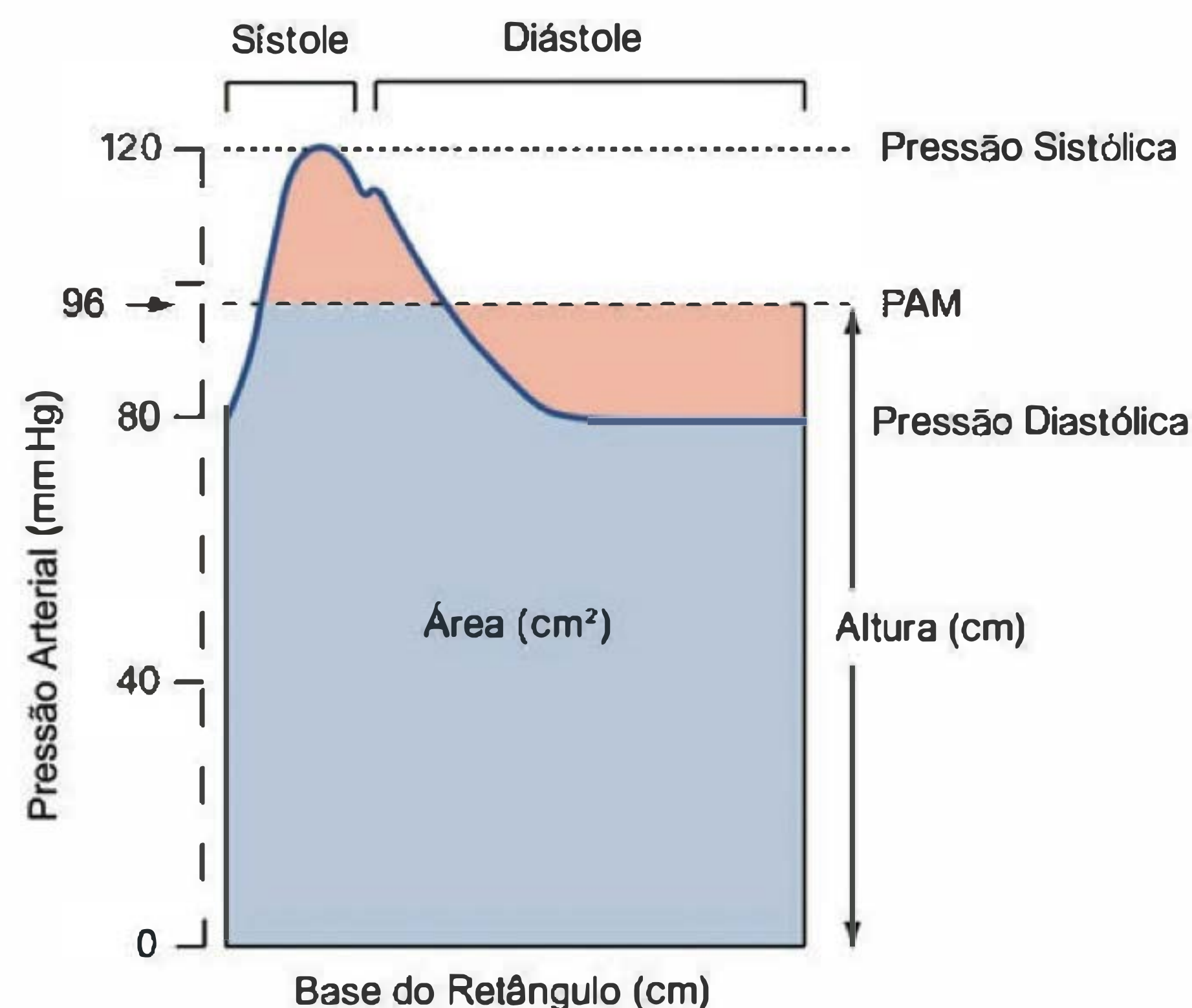


Fig. 24.7 Método de determinação da pressão arterial média a partir do pulso arterial. Ao se considerar a área do retângulo (aproximado) com 10 cm² e a base com 1,75 cm, a altura do retângulo (divisão da área pela base), que é a pressão arterial média (PAM), terá 5,7 cm, o que corresponde, graficamente, a 97 mm Hg. Isto indica que a PAM não é a média aritmética entre o valor sistólico de 100 mm Hg e diastólico de 80 mmHg. (Modificado de Geddes LA. *The Direct and Indirect Measurement of Blood Pressure*. Chicago: Year Book Medical Publishers, p. 13, 1970.)

Assim, para o cálculo da PAM a área sob a fase diastólica do pulso arterial terá um peso maior, no processo integrativo, que a área sob a fase sistólica, fazendo com que a **média aritmética dos valores instantâneos** do pulso arterial, que é a PAM, seja mais próxima do valor diastólico (mínimo). Por conseguinte, a PAM não pode ser a média aritmética dos valores sistólico (máximo) e diastólico (mínimo). Estudos experimentais mostraram que, em termos práticos, o valor da PAM pode ser calculado pela soma da **pressão diastólica mais 40% da diferença entre as pressões sistólica e diastólica**. Utilizando a mesma pressão pulsátil (120/80 mm Hg) exemplificada anteriormente, este último cálculo daria, por conseguinte, uma PAM de **96 mm Hg**, que é a soma de **80 mm Hg** (pressão diastólica) mais **16 mm Hg** (40% da diferença entre a sistólica e a diastólica, que é **40 mm Hg**). A título de ilustração, vale destacar que se o perfil do pulso arterial fosse o de uma onda senoidal (velocidade de subida igual à velocidade de descida) aí, sim, o cálculo matemático faria com que a PAM fosse, no exemplo citado, **100 mm Hg**, que é o valor médio (intermediário) entre **120 mm Hg** (pressão sistólica) e **80 mm Hg** (pressão diastólica). Vale lembrar que alguns autores utilizam para o cálculo da PAM um terço (1/3) da diferença entre a pressão sistólica e a diastólica, o que representa 33% deste valor, ao contrário dos 40% aqui utilizados.

Conceito de volume minuto cardíaco (VMC)

VMC, ou **débito cardíaco**, é a quantidade de sangue ejetada pelo ventrículo esquerdo por minuto, e depende da quantidade de sangue ejetada por batimento cardíaco (volume de ejeção sistólica ou volume sistólico) e do número de batimentos por minuto (frequência cardíaca). O VMC pode ser calculado, portanto, a partir da seguinte relação (Equação 5):

VMC = FC × VS (5)

[FC representa a frequência cardíaca e VS, o volume de sangue ejetado em cada batimento cardíaco.]

Em um homem adulto em repouso, com cerca de 70 kg, o VS é da ordem de 80 mL, e se a sua FC for 65 batimentos por minuto (bpm), o VMC será 5.200 mL/min, valor este

representativo da média da população, embora deva-se levar em conta, também, outros fatores, como sexo, peso e altura. A Equação 5 mostra que o VMC é diretamente proporcional à FC e ao VS. Se o VS for mantido constante, o VMC é uma função linear da FC. No exercício físico, quando a demanda de oxigênio pelo organismo se encontra exacerbada, o VMC pode se elevar 4-5 vezes, graças ao aumento de ambos, FC e VS, mediado pela ativação do sistema nervoso simpático. O controle do VMC e as alterações observadas no exercício físico serão examinados no capítulo pertinente.

Conceito de resistência periférica (RP)

A velocidade na qual o sangue flui através dos vasos depende da velocidade inicial e da “perda” (transformação) de energia cinética em calor ao longo do percurso, decorrente da fricção entre as lamelas do sangue. Pequena quantidade de energia é dissipada ao longo das artérias longas e de maior calibre (diâmetro); entretanto, a diferença de pressão aumenta (quantidade de energia cinética transformada em calor) à medida que os ramos se tornam menores, em função do maior atrito entre as lamelas. Um montante substancial (80%) da pressão gerada na aorta é dissipado ao longo das artérias terminais, arteríolas e capilares. A fração de pressão arterial dissipada é regulada pela variação do calibre (diâmetro) dos vasos. A diminuição do calibre dos vasos, neste tipo de regulação, se torna progressivamente mais acentuada, e mais significativa, com a ramificação periférica dos vasos arteriais. Está ilustrada na Tabela 24.1 a relação entre o grau de resistência imposto por um determinado território sanguíneo e a queda da PAM (transformação de energia cinética em calor) imposta pela redução do calibre dos vasos. É mostrado, ainda, na Tabela 24.1, que a resistência ao fluxo sanguíneo imposta pela aorta e grandes artérias é muito reduzida, próxima a zero, com conseqüente pequena variação da PAM. As pequenas artérias já impõem certo grau de resistência, com conseqüente redução significativa da PAM. É notável a queda da PAM quando o sangue passa pelo território arteriolar, o que se deve ao pequeno calibre destes vasos. Ressalta-se que as arteríolas se constituem no principal território controlador da RP ao fluxo sanguíneo. O restante dos dados da

Tabela 24.1 Relação entre a resistência imposta ao fluxo sanguíneo pelos diferentes territórios vasculares e a variação da pressão arterial média

Vaso	Resistência	PAM (mm Hg)
Aorta	≅ zero	100-100
Grandes artérias	≅ zero	100-97
Pequenas artérias	pequena	97-85
Arteríolas	grande	85-30
Capilares arteriulares	pequena	30-10
Capilares venosos	pequena	10-10
Pequenas veias	pequena	10-0
Grandes veias	≅ zero	0-0
Cava	≅ zero	0-0

Tabela 24.1 indica que a pequena resistência nos capilares (arteriais e venosos) e pequenas veias causa, também, pequena queda da PAM; de forma análoga à aorta e aos grandes vasos arteriais, a cava e as grandes veias oferecem pequena resistência ao fluxo sanguíneo, e, conseqüentemente, induzem pequena queda da PAM.

RESISTÊNCIAS AO FLUXO SANGUÍNEO: RESISTÊNCIAS EM SÉRIE E EM PARALELO

A configuração anatômica dos vasos do sistema circulatório apresenta, por analogia com circuitos elétricos, leitos vasculares posicionados em **série** e em **paralelo** (Figura 24.8). A rigor, o sangue pode ser conduzido do coração

esquerdo (átrio e ventrículo) para o coração direito (átrio e ventrículo) através de diferentes vias situadas em **série** e/ou **paralelo**. Um exemplo bastante simples do conceito de circulação em **série** é dado pelas **circulações sistêmica e pulmonar**. Outros exemplos de circulação em **série** podem ser observados pelo posicionamento da **aorta**, **artérias musculares** e **arteríolas**, e, também, os leitos capilares **glomerulares** e **peritubulares renais**. Exemplos de circulação em **paralelo** podem ser observados nas **circulações cerebral e coronariana** e, também, nas circulações **esplênica e mesentérica** (Figura 24.8). Curiosamente, estes dois últimos territórios, posicionados em **paralelo** em relação um ao outro, fundem-se em um leito posicionado em **série**, que é o da **circulação portal hepática**.

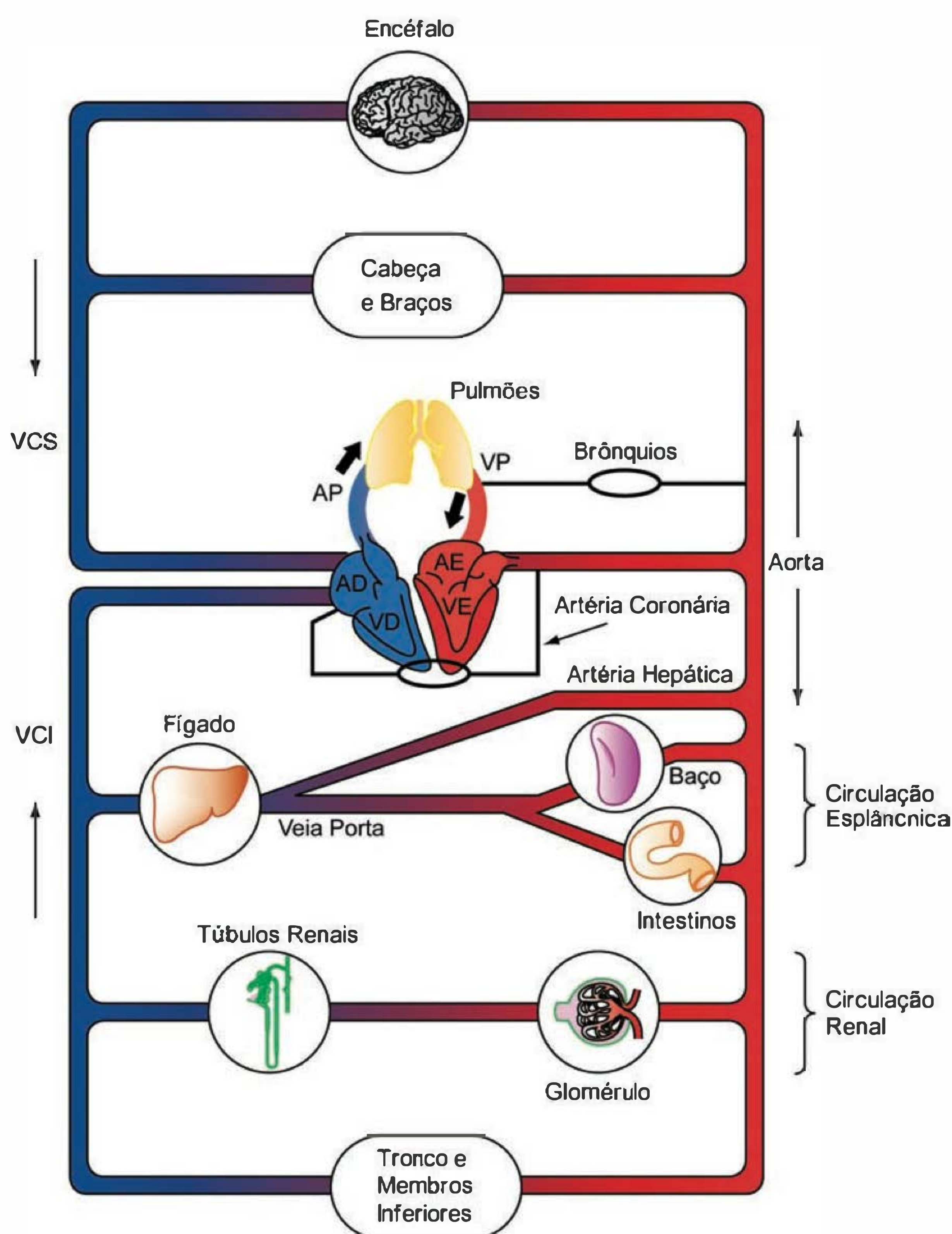


Fig. 24.8 Arranjo global da circulação mostrando os lados direito (venoso) e esquerdo (arterial) do coração dispostos em **série**. A circulação do sangue nos diferentes órgãos se dá, predominantemente, em **paralelo**, por exemplo, circulação cerebral e coronariana; alguns leitos, por exemplo, capilares glomerulares e peritubulares, se posicionam em **série**. AP, artéria pulmonar; VP, veia pulmonar; VCS, veia cava superior; VCI, veia cava inferior. (Modificado de Levick JR. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. London: Butterworths, p. 4, 1991.)

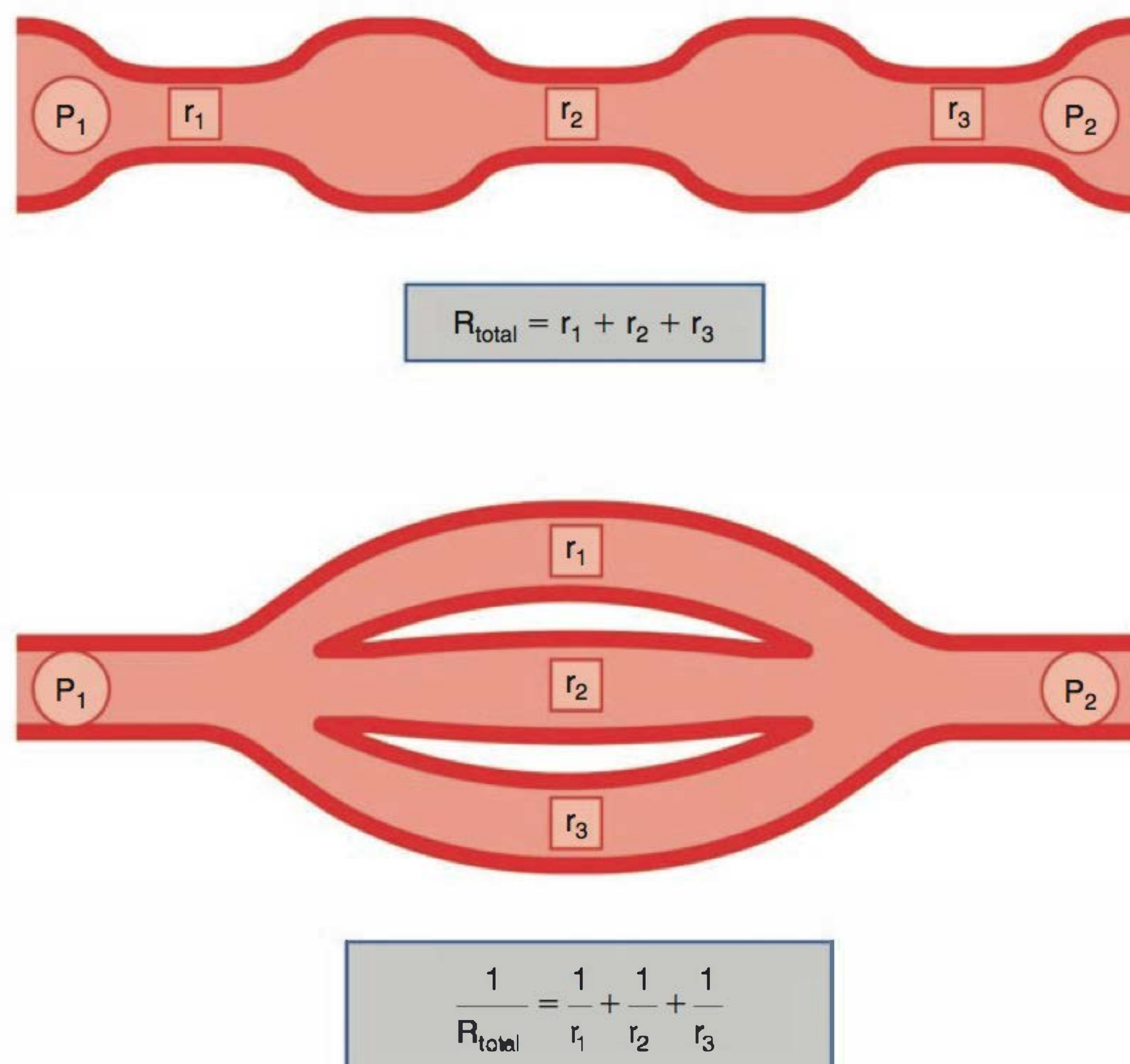


Fig. 24.9 Resistências hidráulicas. Painel superior: resistências hidráulicas em série; a resistência total é a soma das resistências individuais; adicionando-se uma resistência em série, a resistência total é aumentada. Painel inferior: resistências hidráulicas em paralelo; a recíproca da resistência total é dada pela adição das recíprocas das resistências individuais; adicionando-se uma resistência em paralelo, a resistência total é diminuída. (Modificado de Ruch TC, Patton HD. *Physiology and Biophysics*. 20th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, pp. 17-18, 1974.)

A analogia com a eletricidade permite, portanto, a identificação no sistema circulatório de resistências vasculares posicionadas em **série** e em **paralelo**. Está ilustrado na Figura 24.9 (painel superior), um conjunto de resistências hidráulicas (r_1 , r_2 e r_3) interpostas em um condutor de um líquido (por exemplo, sangue) dispostas em **série**. Segundo a física a resistência total (R_{total}) do conjunto de resistências hidráulicas posicionadas em série será a soma das resistências individuais (r_1 , r_2 e r_3) deste conjunto. Assim, na Figura 24.9 (painel superior), a adição de uma quarta resistência hidráulica (r_4) aumentaria a R_{total} do valor correspondente a esta quarta resistência. Raciocínio inverso é válido para a subtração de uma, ou mais, das resistências já existentes. Por outro lado, na Figura 24.7 (painel inferior), está ilustrado um conjunto de resistências hidráulicas (r_1 , r_2 e r_3) dispostas em **paralelo**; nesta configuração a recíproca (inverso) da resistência total ($1/R_{\text{total}}$) é dada pelo somatório das recíprocas das resistências individuais ($1/r_1$, $1/r_2$ e $1/r_3$) deste conjunto. Isto significa que a adição de uma quarta resistência hidráulica (r_4) neste circuito paralelo reduziria a resistência R_{total} . A subtração de uma, ou mais, das resistências hidráulicas em paralelo viria a aumentar a R_{total} desta configuração hidráulica. Quando se trata da manipulação de circuitos em paralelo, como é o caso da configuração dos órgãos irrigados pelo sistema circulatório, recomenda-se a utilização da **condutância sanguínea** (C), que é a recíproca da resistência ($C = 1/r$). Assim, a C do sistema ilustrado na Figura 24.9 (painel inferior), será dada pela somatória das condutâncias individuais ($C = c_1 + c_2 + c_3$).

COMPLACÊNCIA VASCULAR

Complacência é um termo genérico definido como a relação entre a variação de volume e a variação de pressão ($\Delta V/\Delta P$). Em consequência de suas paredes delgadas e com maior distensibilidade, as veias têm complacência muito maior que as artérias e, portanto, são capazes de acomodar maior volume de sangue com pequenas alterações de pressão. Em condições normais, dada a menor distensibilidade, o volume de sangue contido na **circulação sistêmica arterial** é relativamente fixo, sendo da ordem de 20% do volume de sangue total (volemia), enquanto a **circulação sistêmica venosa**, dada a sua grande distensibilidade, contém aproximadamente 75% da volemia (Figura 24.1). Os 5% restantes ficam contidos na microcirculação (Figura 24.2).

Alguns aspectos geométricos e estruturais das veias estão mostrados na Figura 24.10. Ela mostra que, sob baixas pressões, as veias se apresentam praticamente colabadas, assumindo um perfil achatado muito próximo do elíptico. À medida que ocorre aumento da pressão transmural (pressão que tende a distender o vaso) e, conseqüentemente, do volume armazenado, a veia passa a assumir um perfil circular. Está mostrado na Figura 24.10 que à medida que a veia assume a forma circular sua complacência vai diminuindo, ou seja, há uma menor variação de volume com aumento da pressão transmural, o que significa que a veia se torna, com o perfil circular, menos complacente, ou seja, "mais rígida". A explicação para este

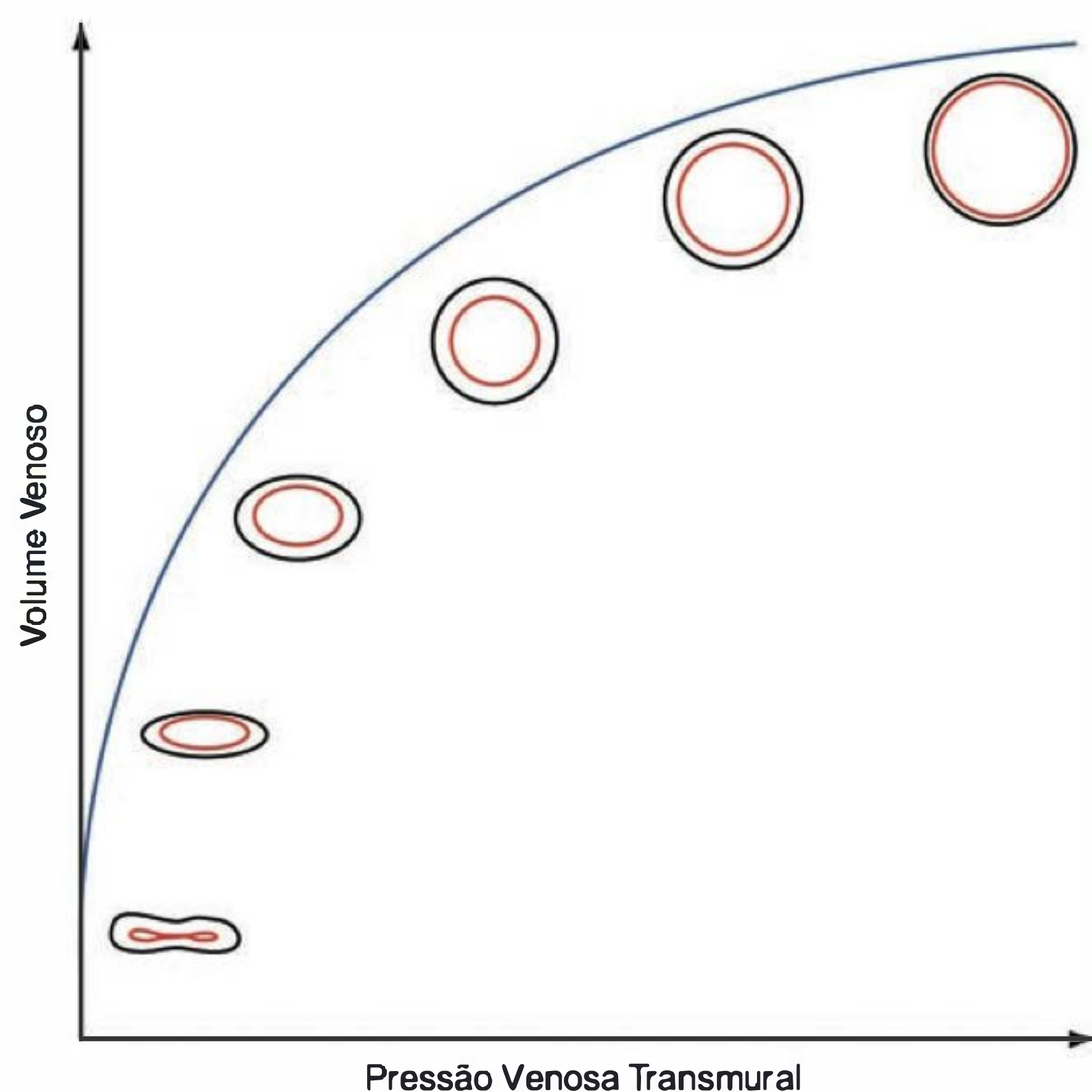


Fig. 24.10 Curva volume-pressão de um segmento venoso. (Modificado de Ruch TC, Patton HD. *Physiology and Biophysics*. 21st ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 881, 1989.)

comportamento é dada pelo fato de que em baixas pressões, ou seja, na forma elíptica, a pressão transmural não distende, ainda, os elementos elásticos da parede venosa, o que passa a ocorrer somente após a veia assumir o perfil circular. Daí a diminuição da variação de volume com a variação da pressão transmural, com tendência da curva a atingir um platô nas pressões transmural mais elevadas. Em síntese, a complacência venosa diminui com o aumento do volume de sangue armazenado, atingindo um platô com a aquisição do perfil circular. A título de comparação, um aumento de $0,05 \text{ mL/kg}$ de peso corpóreo no volume de sangue arterial irá produzir um aumento de 1 mm Hg na PA, ou seja, uma complacência de $0,05 \text{ mL/kg/mm Hg}$. A complacência venosa total é de, aproximadamente, $1,5 \text{ mL/kg/mm Hg}$, ou seja, **30 vezes** maior que a complacência arterial. É importante salientar que a complacência vascular varia de um órgão para outro. A implicação para esta diferença de complacência vascular entre os sistemas arterial e venoso é que a remoção, ou adição, de sangue no sistema cardiovascular resultará em uma variação maior do sangue contido nas veias do que nas artérias. A maior complacência do sistema venoso lhe confere um papel de reservatório sanguíneo variável, capaz de aumentar, ou diminuir, o seu volume, mediante variações muito pequenas da pressão. A título de ilustração, sabe-se que a complacência das circulações esplâncnica e cutânea é bem maior do que a da musculatura esquelética.

PRESSÕES NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Como mencionado anteriormente o sistema circulatório pode ser subdividido em circulação sistêmica (arterial e venosa)

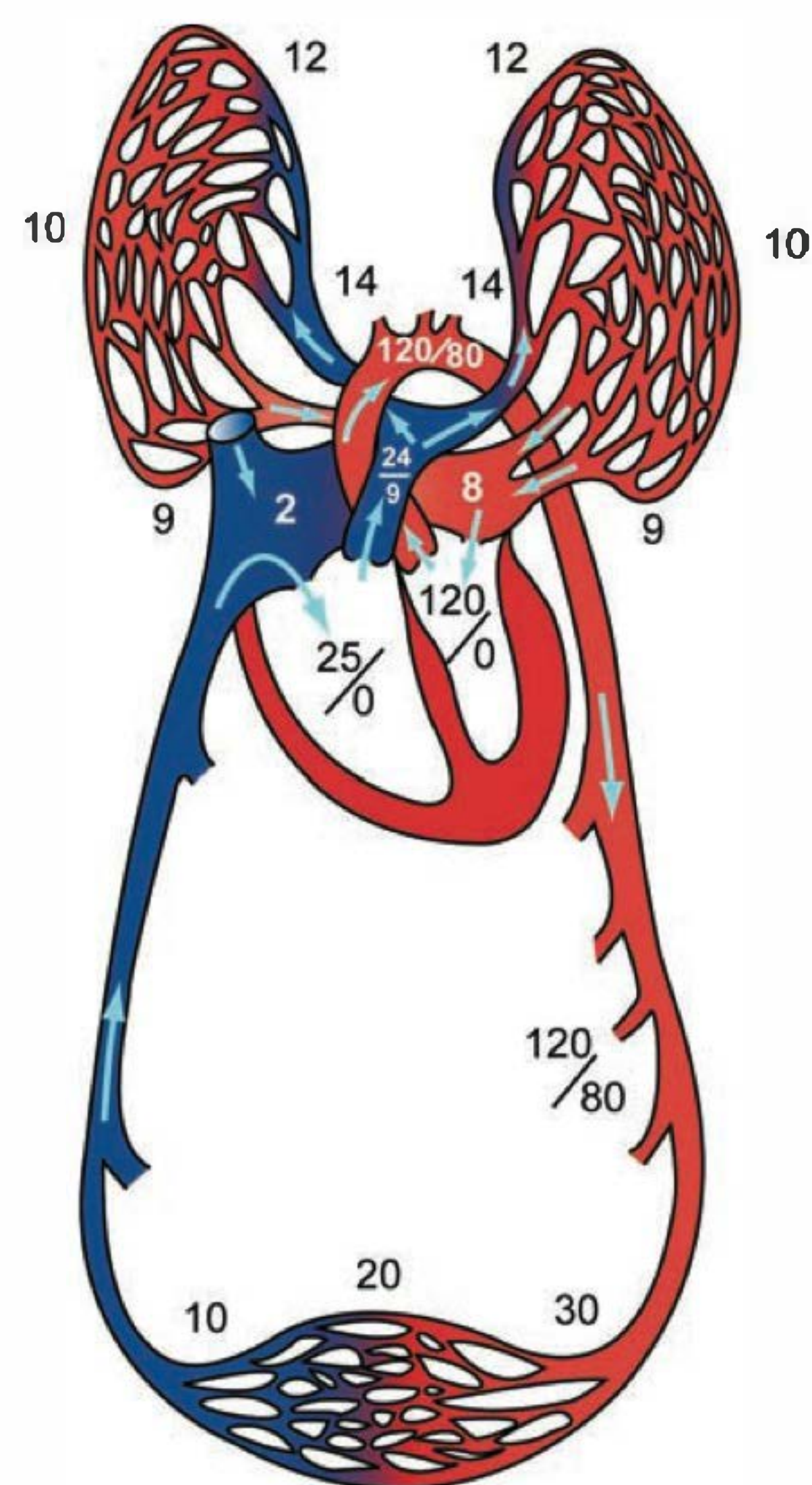


Fig. 24.11 Pressões nas circulações sistêmica e pulmonar em mm Hg. (Modificado de Comroe JL. *Fisiologia da Respiração*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 127, 1977.)

e pulmonar (Figura 24.11). Foi mencionado, também, que a circulação sistêmica arterial mantém, em condições normais, um regime de pressão mais elevado que a circulação sistêmica venosa. Por exemplo, a pressão pulsátil gerada na aorta durante o ciclo cardíaco (sístole/diástole) tem como valores $120/80 \text{ mm Hg}$, correspondentes, respectivamente, à pressão sistólica (máxima) e à diastólica (mínima). Esta pressão pulsátil corresponde a uma PAM (definida anteriormente) de 96 mm Hg . À medida que o sangue caminha para a periferia a resistência imposta ao fluxo sanguíneo pelo atrito do sangue entre as lamelas, com dissipação da energia cinética em calor, faz com que a PAM se reduza (ver Tabela 24.1). Apesar disso, a amplitude do pulso arterial (variação da pressão arterial gerada na aorta) aumenta devido à composição dos componentes oscilatórios (positivos e negativos) da onda de pressão que se refletem nas bifurcações arteriais, especialmente no território arteriolar. Assim, a PAM nas arteríolas atinge um valor em torno de 85 mm Hg , que se reduz para cerca de 30 mm Hg na porção arteriolar dos capilares (ver Figura 24.2). À medida que o sangue atravessa os capilares, a PAM atinge um valor de 20 mm Hg , e ao passar pela porção venular dos capilares apresenta um valor em torno de 10 mm Hg . Este nível de PAM continua a se reduzir à medida que o sangue passa pelas pequenas veias, grandes veias e cavas (superior e inferior), até atingir um valor no átrio direito em torno de 0 mm Hg . Vale lembrar que será visto no estudo do ciclo cardíaco que as pressões pulsáteis geradas nos ventrículos esquerdo e

direito apresentam valores, respectivamente, de aproximadamente 120/00 mm Hg e 25/00 mm Hg. Por outro lado, na circulação pulmonar, a pressão gerada na artéria pulmonar, que é também pulsátil, apresenta um valor em torno de 24/9 mm Hg, correspondendo a uma PAM da ordem de 15 mm Hg. À medida que o sangue flui pela circulação pulmonar a pressão sanguínea diminui até atingir um valor de 10 mm Hg no capilar pulmonar, continuando a se reduzir até alcançar no átrio esquerdo cerca de 8 mm Hg.

Este capítulo descreveu, de forma sucinta, os aspectos morfológicos dos vasos sanguíneos dos diferentes territórios, e quais características estes vasos conferem a estes territórios. Também foram examinados os aspectos físicos, os quais, do ponto de vista hemodinâmico, governam o fluxo sanguíneo e mantêm a diferença de pressão entre os leitos vasculares arterial e venoso. A partir dos conceitos hemodinâmicos apresentados foram discutidos alguns aspectos funcionais, como níveis de pressão arterial fisiológicos, sistólico e diastólico, e como proceder na medida da pressão arterial pelo método esfigmomanométrico auscultatório. A título de ilustração foram examinados desvios dos mecanismos fisiológicos, com a apresentação de algumas situações fisiopatológicas, tais como aumento da resistência periférica ao fluxo sanguíneo na policitemia e geração de ruídos decorrentes do turbilhonamento do sangue devido a fístula arteriovenosa, placas arterioscleróticas, bem como outras condições. Destaca-se, também, a análise feita do papel armazenador de sangue desempenhado pelo sistema venoso devido à sua alta capacitância em relação à circulação arterial.

LEITURA ADICIONAL

1. Boulpaep EL. Organization of the cardiovascular system. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds.). *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, p. 446, 2005.
2. Geddes LA. The direct measurement of blood pressure. In: Geddes LA (ed.). *The Direct and Indirect Measurement of Blood Pressure*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., pp. 13-69, 1970.
3. Guyton AC, Hall JE. Overview of the circulation; medical physics of pressure, flow and resistance. In: Guyton AC, Hall JE. (eds.). *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, pp. 144-151, 2000.
4. Rushmer RF. Properties of the vascular system. In: Rushmer RF (ed.). *Cardiovascular Dynamics*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, pp 1-32, 1970.
5. Salgado HC, Fazan Jr. R, Dias da Silva VJ. As veias e o retorno venoso. In: Mello Aires M (ed.). *Fisiologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 441-447, 1999.
6. Scher AM, Feigl EO. The heart. Introduction and physical principles. In: Patton HD, Fuchs AF, Hille B, Scher AM, Steiner R. (eds.). *Physiology and Biophysics*. 21st ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, pp. 771-781, 1989.

ELETROFISIOLOGIA
DO CORAÇÃO*José Hamilton Matheus Nascimento
Antonio Carlos Campos de Carvalho*

Ritmicidade do coração
Potenciais de ação cardíacos
Potenciais de ação do tipo rápido
Potenciais de ação do tipo lento
Base iônica dos potenciais de ação cardíacos
Correntes iônicas associadas ao potencial de ação cardíaco do tipo rápido
Correntes iônicas associadas ao potencial de ação cardíaco do tipo lento
Marcapasso cardíaco
Condução do impulso elétrico
Excitabilidade e períodos refratários
Efeitos do sistema nervoso autônomo sobre coração e vasos
Eletrocardiograma

RITMICIDADE DO CORAÇÃO

As contrações rítmicas e coordenadas das câmaras cardíacas produzem o fluxo sanguíneo que supre os órgãos do corpo com nutrientes e oxigênio. Essas contrações são ativadas por impulsos elétricos gerados espontaneamente por células marcapasso do **nódulo sinoatrial (NSA)** e transmitidos seqüencialmente ao **miocárdio atrial**, **nódulo atrioventricular (NAV)**, **feixe de His**, **fibras de Purkinje** e **miocárdio ventricular** (Figura 25.1). A origem e propagação dos impulsos elétricos pelas células cardíacas dependem da existência de gradientes iônicos através da membrana plasmática e de mudanças transitórias rápidas na permeabilidade seletiva da membrana, que permitam fluxos de íons de acordo com seus gradientes eletroquímicos.

POTENCIAIS DE AÇÃO CARDÍACOS

Nas células cardíacas, assim como em outras células excitáveis, o citoplasma é eletricamente negativo em relação ao meio extracelular. Por esta razão, a inserção de um microeletrodo no citoplasma detecta uma diferença de potencial

elétrico através da membrana, comumente denominado **potencial de membrana**.

O **potencial de membrana** das células miocárdicas (cardiomiócitos) atriais e ventriculares em repouso (**potencial de repouso**) tem um valor estável de aproximadamente -80 mV. O **potencial de repouso** é determinado basicamente por dois fatores: (1) A existência de gradientes de concentração de íons através da membrana, sendo a concentração intracelular de potássio (K^+) aproximadamente 30 vezes maior que a concentração deste no meio extracelular. Já as concentrações de sódio (Na^+) e cálcio (Ca^{2+}) no meio extracelular excedem as respectivas concentrações intracelulares. Os gradientes transmembrana de concentração de Na^+ e K^+ são mantidos pela bomba de sódio (Na^+-K^+ ATPase), enquanto o gradiente de Ca^{2+} é mantido pela bomba de cálcio (Ca^{2+} ATPase) e pelo trocador Na^+-Ca^{2+} . (2) Na célula em repouso, a permeabilidade da membrana ao K^+ é muito maior que a permeabilidade a outros íons. Portanto, o **potencial de repouso** apresenta um valor muito próximo ao **potencial de equilíbrio** para o K^+ (E_K). O **potencial de equilíbrio** de um íon (E_{ion}) é a diferença de potencial elétrico que anula a diferença de potencial químico (gradiente de concentração) através de uma membrana permeável exclusivamente àquele íon. Na temperatura de $37^\circ C$, E_K pode ser calculado pela **equação de Nernst** como:

$$E_K = -61,5 \log \frac{[K]_i}{[K]_o}$$

onde $[K]_i$ e $[K]_o$ são as concentrações intra e extracelular do íon K^+ , respectivamente. A redução da $[K]_o$ e o aumento da permeabilidade da membrana ao K^+ deslocam o **potencial de repouso** para valores mais negativos (**hiperpolarização**), enquanto o aumento da $[K]_o$, a redução da permeabilidade ao K^+ e o aumento da permeabilidade aos íons Na^+ ou Ca^{2+} deslocam o **potencial de repouso** para potenciais menos negativos (**despolarização**). No coração, a presença de um tipo especial de canal de potássio (os canais retificadores anômalos — I_{K1}), responsável pela alta permeabilidade da membrana em repouso ao íon K^+ , faz com que a redução

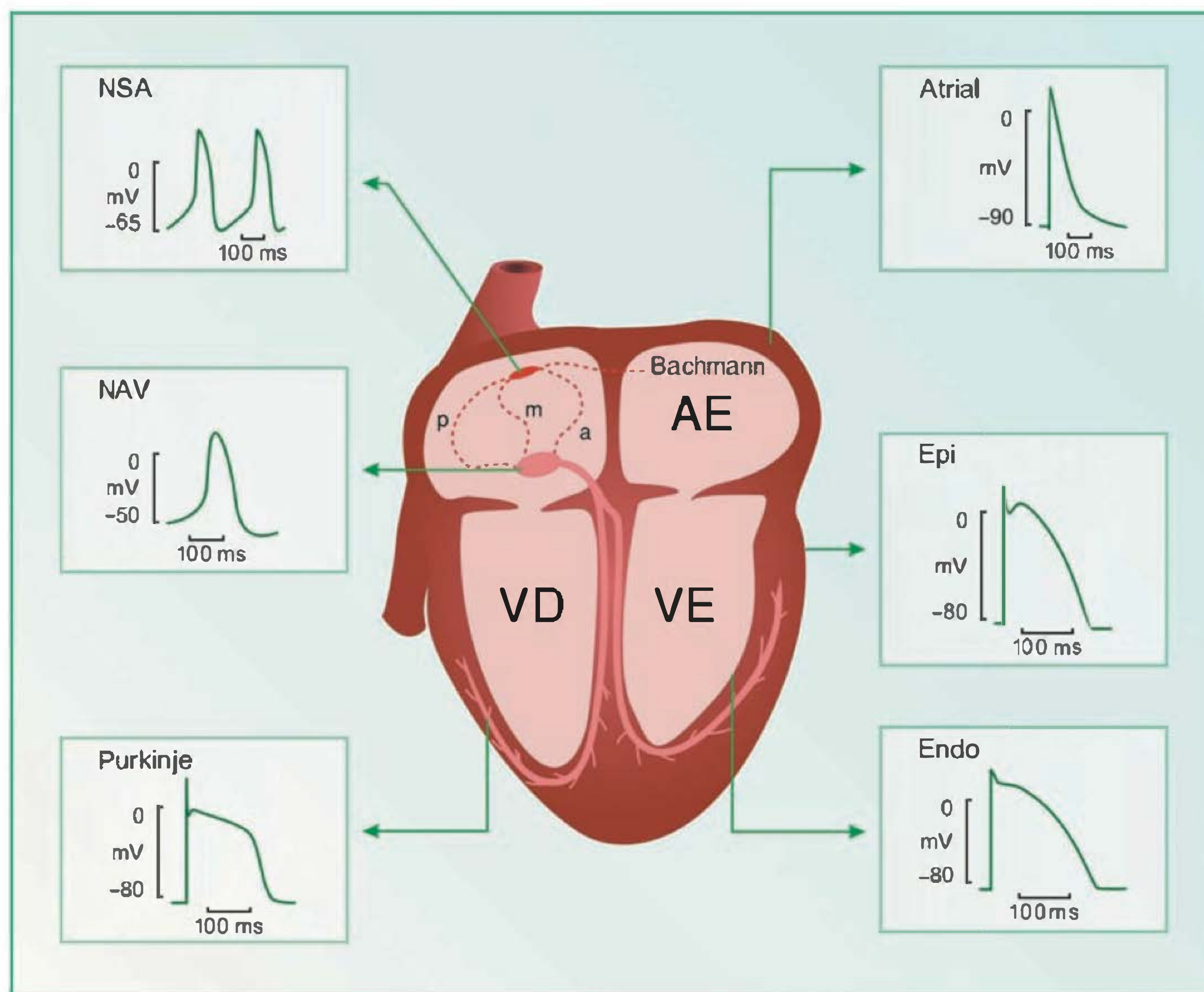


Fig. 25.1 Esquema do sistema de condução do coração. O impulso elétrico tem origem no nódulo sinoatrial (NSA), de onde se propaga diretamente para o miocárdio atrial direito. Os tratos internodais anterior (a), médio (m) e posterior (p) conduzem rapidamente o impulso para o nódulo atrioventricular (NAV), enquanto o feixe de Bachmann o conduz para o átrio esquerdo. Potenciais de ação típicos de diferentes regiões do coração: NSA, miocárdio sinoatrial (Atrial); NAV, fibras de Purkinje (Purkinje) e camadas epicárdica (Epi) e endocárdica (Endo) do ventrículo esquerdo (VE). AE, átrio esquerdo; VD, ventrículo direito.

acentuada da $[K]_o$ provoque uma despolarização do potencial de membrana ao invés da hiperpolarização esperada. Isto se deve ao fato de que embora o gradiente eletroquímico para a saída de K^+ aumente com a redução de $[K]_o$, a permeabilidade da membrana em repouso a este íon diminui pelo fechamento dos canais I_{K1} quando $[K]_o$ é muito reduzida.

Quando o cardiomiócito é estimulado por uma onda despolarizante, se o potencial da membrana for rapidamente deslocado até um valor crítico, chamado de **potencial limiar**, ocorre então um evento transitório denominado **potencial de ação**. Os impulsos elétricos gerados pelo NSA e transmitidos ao miocárdio atrial e ventricular são **potenciais de ação** que se propagam pela membrana celular, passando de célula a célula. Diferentemente dos potenciais de ação de axônio e de fibras musculares esqueléticas, os **potenciais de ação** cardíacos possuem duração muito longa, de até 500 ms, que conseqüentemente limita a freqüência máxima de ativação cardíaca. Freqüências cardíacas muito altas são indesejáveis, pois reduzem o tempo de enchimento ventricular durante a diástole, comprometendo assim a eficiência da bomba cardíaca. A Figura 25.2 compara a duração de um potencial de ação de fibra esquelética com o de músculo ventricular.

No coração, os **potenciais de ação** diferem substancialmente em forma e duração, de uma região para outra e até em uma mesma região, nas diferentes camadas de células do miocárdio. Exemplos de potenciais de ação típicos de diferentes regiões do coração estão ilustrados na Figura 25.1.

Os potenciais de ação cardíacos são classificados em dois tipos básicos: **rápido** e **lento**, de acordo com a velocidade da fase ascendente de despolarização, na transição entre o potencial limiar e o pico. O primeiro tipo ocorre em células miocárdicas atriais e ventriculares e nas células do sistema de condução His-Purkinje, formado pelo feixe de His e fibras de Purkinje. O segundo tipo está presente nas células nodais do NSA e NAV.

POTENCIAIS DE AÇÃO DO TIPO RÁPIDO

As características que distinguem este tipo de potencial de ação estão ilustradas na Figura 25.3 e são descritas a seguir: **fase 0** é a rápida despolarização inicial do potencial de membrana até atingir o pico do potencial de ação; **fase 1** é a repolarização breve que segue o pico do potencial de ação; **fase 2** é o platô de longa duração, que mantém o potencial de membrana em torno de 0 mV; e a **fase 3** é a repolarização

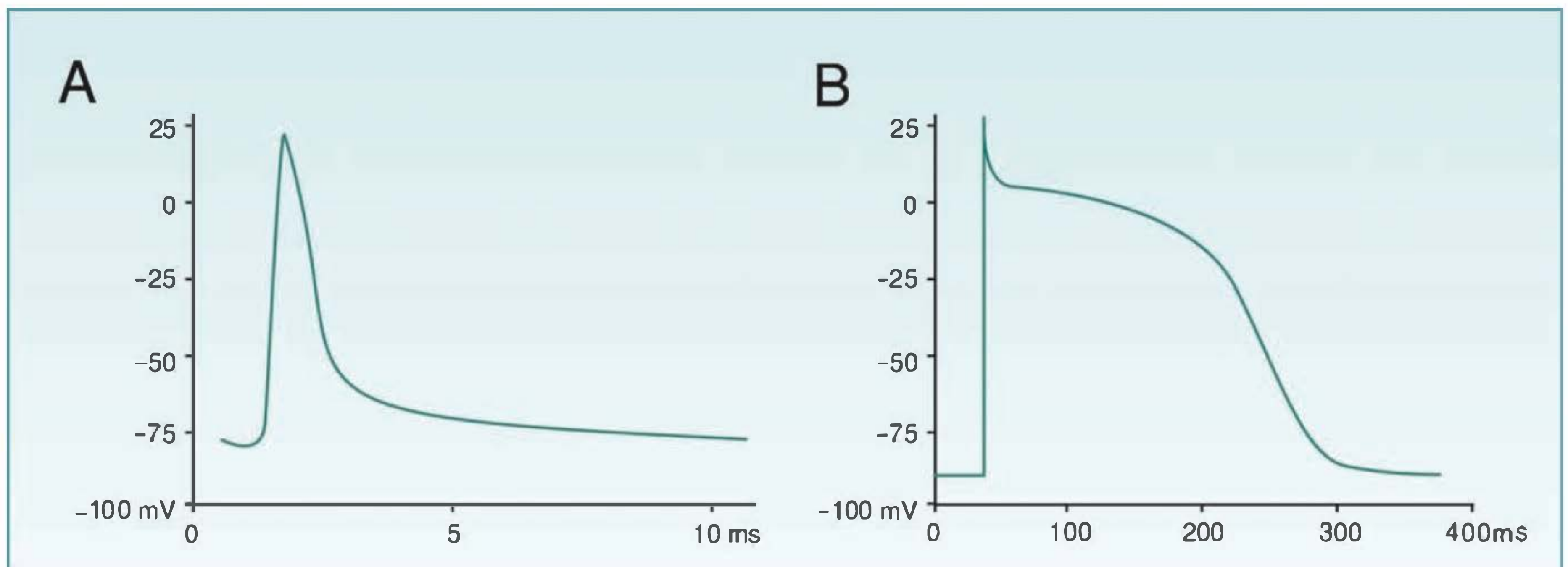


Fig. 25.2 Comparação entre potenciais de ação de fibra muscular esquelética (A) e músculo cardíaco (B).

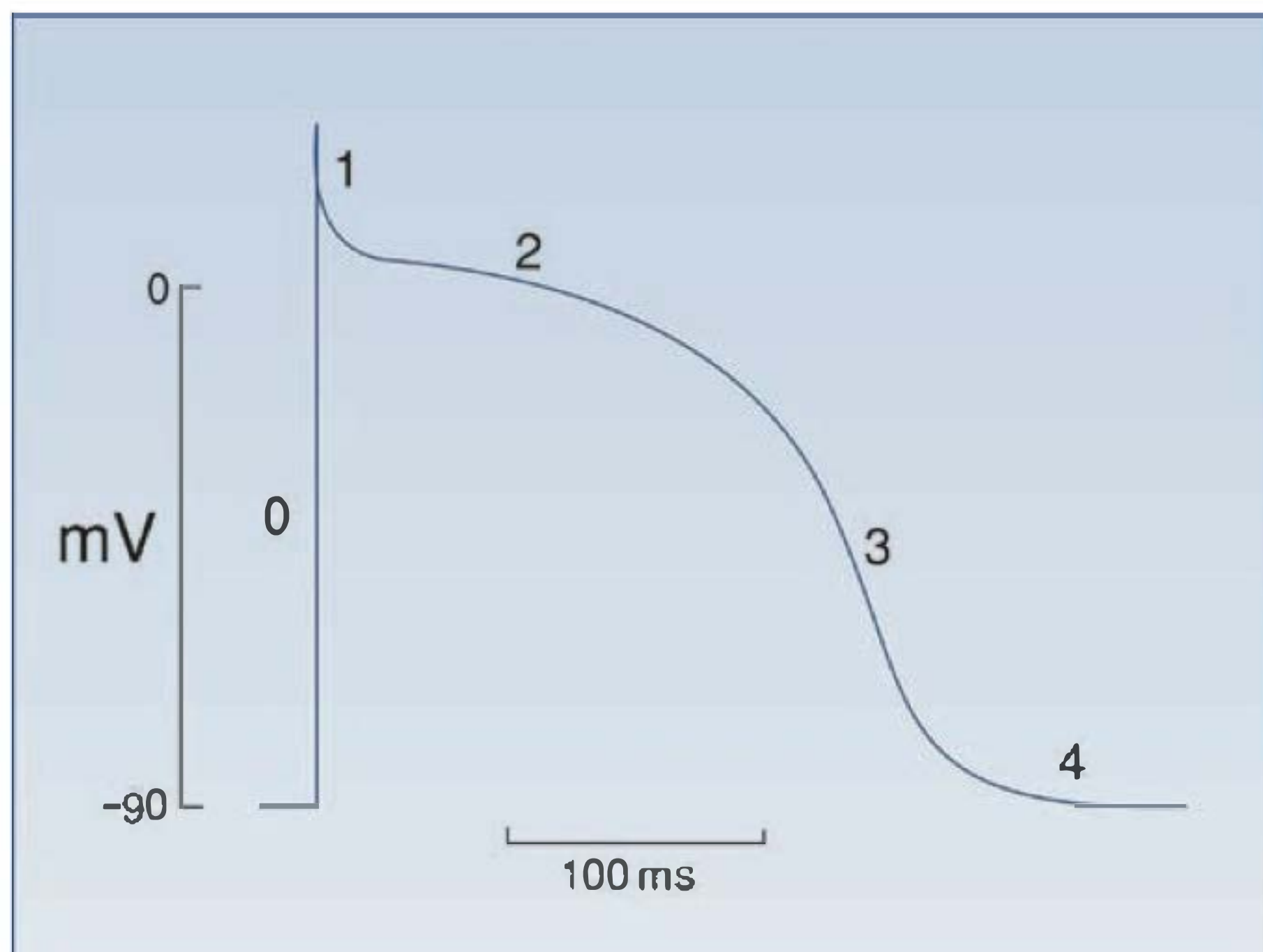


Fig. 25.3 Fases do potencial de ação rápido. Potencial de ação típico de uma célula ventricular.

final. O potencial de repouso ou diastólico é a **fase 4**. Nas células do feixe de His e fibras de Purkinje, a fase 4 instável é denominada **potencial marcapasso** e o valor mais negativo deste potencial é o **potencial diastólico máximo**. As células cardíacas que tipicamente apresentam potenciais de ação rápidos têm em comum potencial de repouso ou potencial diastólico máximo mais hiperpolarizado (-80 a -90 mV) e quando ativadas despolarizam rapidamente, numa taxa de 200 a 800 V/s, até atingir o pico do potencial de ação. Essa alta taxa de despolarização (dV/dt) está associada a uma propagação mais rápida do potencial de ação.

POTENCIAIS DE AÇÃO DO TIPO LENTO

O **potencial de ação lento** (ver Figura 25.4) está associado à automaticidade das células marcapasso do NSA e à baixa velocidade de propagação do impulso elétrico nas

células do NAV. Estas células não apresentam potencial de repouso estável, mas sim uma lenta e gradual despolarização diastólica, o **potencial marcapasso** (fase 4) que, ao atingir o potencial limiar, dispara um potencial de ação, cuja fase 0 (despolarização), de ascensão do potencial em direção ao pico, é bastante mais lenta (dV/dt : 1 a 5 V/s). Após o pico, a fase 3 repolarizante desloca o potencial de membrana de volta para o **potencial diastólico máximo**, que nessas células é de aproximadamente -60 mV. Adicionalmente, o potencial de ação lento não apresenta as fases 1 e 2, anteriormente mencionadas para o potencial de ação rápido.

BASE IÔNICA DOS POTENCIAIS DE AÇÃO CARDÍACOS

A base iônica do potencial de ação reside nas correntes elétricas que fluem através da membrana plasmática cujas características dependem das propriedades biofísicas de canais iônicos, tais como: seletividade iônica, condutância, dependência de voltagem e cinética de abertura e fecha-

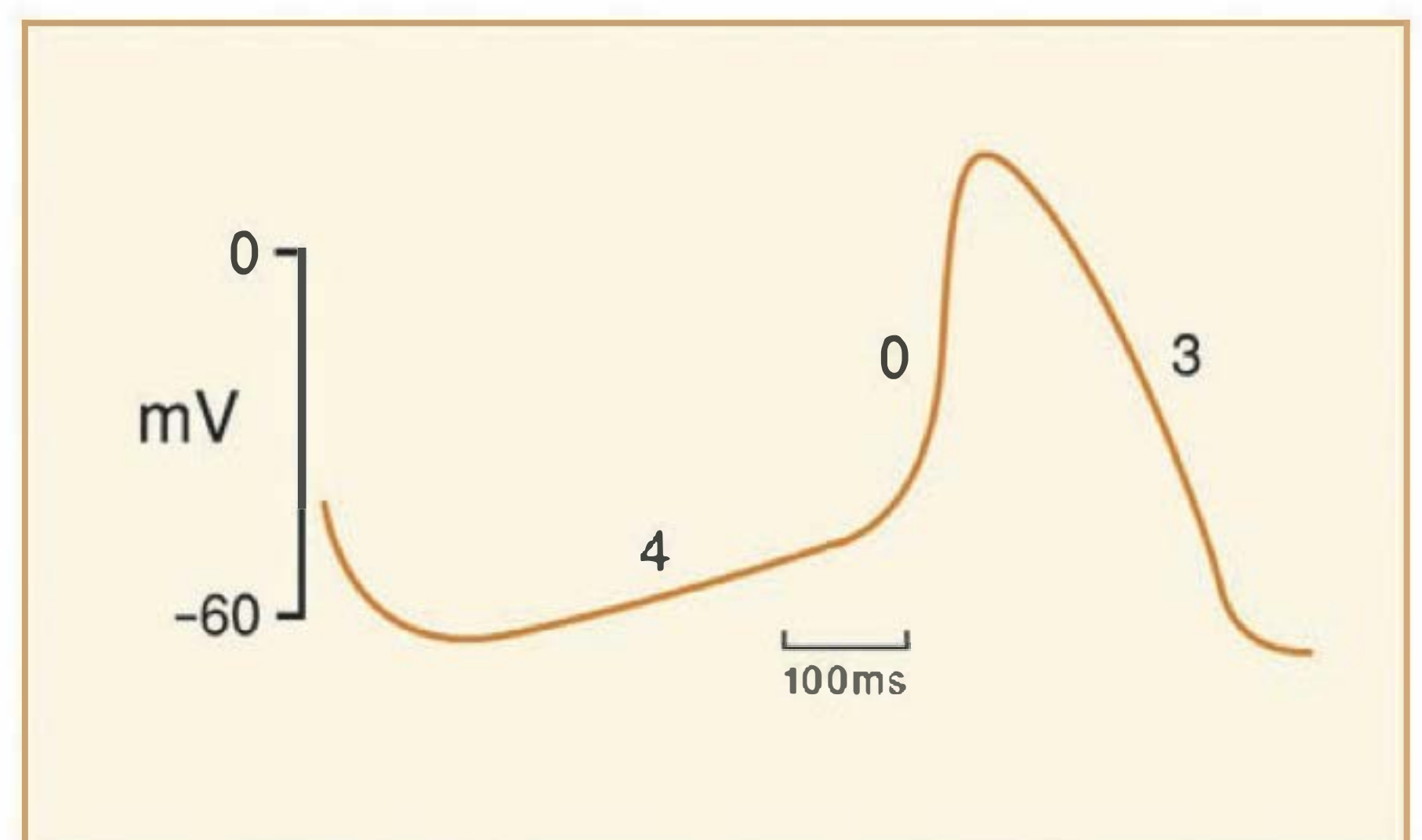


Fig. 25.4 Fases do potencial de ação lento. Potencial de ação típico de células dos nódulos sinoatrial e atrioventricular.

mento (curso temporal de transição entre estados condutor e não-condutor).

Os **canais iônicos** são a base molecular dos processos de gênese e condução da atividade elétrica da membrana celular. Eles são proteínas integrais de membrana, inseridas na bicamada lipídica, formando poros aquosos seletivos a íons específicos (ver Capítulo 4). O poro do canal pode abrir ou fechar em resposta a determinados estímulos. Os canais que abrem em resposta a mudanças no potencial de membrana são chamados de **canais dependentes de voltagem**. Quando os canais iônicos abrem, íons permeantes podem fluir passivamente através do poro, de um lado para o outro da membrana, de acordo com seus gradientes eletroquímicos, gerando correntes iônicas que irão mudar o potencial da membrana.

Os canais iônicos são comumente agrupados, com base na sua seletividade iônica (discriminação entre diferentes íons permeantes), em canais de Na^+ , canais de K^+ , canais de Ca^{2+} e canais de cloreto (Cl^-). Dentro de cada grupo, pode haver ainda diferentes tipos de canais, identificados de acordo com as suas características biofísicas de dependência de voltagem e/ou cinética de abertura e fechamento (curso temporal de transição entre estados condutor e não-condutor). Por exemplo, no coração, encontramos dois tipos de canais de Ca^{2+} , responsáveis pelas correntes de Ca^{2+} tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$) e tipo T ($I_{\text{Ca,T}}$). O grupo dos canais de K^+ cardíacos é ainda mais diversificado, com diferentes tipos sendo responsáveis pelas várias correntes repolarizantes que são ativadas durante o potencial de ação, tais como: corrente transiente de efluxo de K^+ (I_{to}), correntes de efluxo de K^+ com retificação retardada (I_{Kr} e I_{Ks}), corrente de K^+ retificadora de influxo (I_{K1}) etc. O Quadro 25.1 apresenta um resumo dos tipos de canais iônicos associados às fases dos potenciais de ação cardíacos.

A diversidade de formas de potenciais de ação cardíacos (ver a Figura 25.1) reflete, portanto, o padrão de expressão de diferentes tipos de canais iônicos nas membranas das células de diferentes regiões cardíacas (NSA, NAV, fibras de Purkinje, miocárdio atrial e ventricular) e camadas do miocárdio (endocárdio, epicárdio).

CORRENTES IÔNICAS ASSOCIADAS AO POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACO DO TIPO RÁPIDO

O **potencial de ação rápido** tem fase 0 produzida por corrente de influxo (entrada) de íons Na^+ através de canais de Na^+ dependentes de voltagem (I_{Na}). Isto ocorre quando o potencial de repouso é subitamente alterado, por correntes provenientes de um estímulo externo ou de uma célula adjacente, para um valor limiar de aproximadamente -65 mV, abrindo número suficiente de canais de Na^+ para gerar uma corrente de influxo de Na^+ que irá despolarizar ainda mais a membrana, abrindo mais canais de Na^+ . O influxo de Na^+ deveria cessar quando o potencial de membrana atingisse o potencial de equilíbrio deste íon (E_{Na}), entretanto, os canais de Na^+ inativam-se (transição para um estado não-condutor diferente do estado fechado) antes que o E_{Na} seja atingido. A **inativação** do canal é um processo dependente de voltagem e de tempo, de forma que os canais de Na^+ só poderão ser reabertos após a membrana ser repolarizada de volta ao potencial de repouso.

A fase 1 do potencial de ação, constituída de um breve período de repolarização, reflete a ativação de uma corrente transitória de efluxo de K^+ , denominada I_{to} , que ativa e inativa muito rapidamente.

O platô de longa-duração, durante a fase 2 do potencial de ação, é produzido essencialmente por uma corrente de influxo de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} tipo L, que sustenta a despolarização da membrana contra a ação repolarizante das correntes de efluxo de K^+ , cujos canais iniciam a lenta ativação nesta fase e atingem máxima condutância na fase seguinte.

Na fase 3, a fase final de repolarização do potencial de ação, a inativação dos canais de Ca^{2+} e a ativação máxima dos canais de efluxo de K^+ geram correntes repolarizantes que deslocam o potencial de membrana de volta ao potencial de repouso. Os canais de K^+ responsáveis pela fase 3 são I_{Kr} e I_{Ks} , que são chamados de **retificadores de efluxo retardados** porque ativam lentamente e apresentam retificação de efluxo. A **retificação de efluxo** ocorre quando a corrente de efluxo induzida por uma despolarização da membrana é maior que a de influxo em resposta a uma hiperpolarização da mesma magnitude. A condutância de I_{Kr} é relativamente baixa durante o platô do potencial de ação (fase 2), mas aumenta durante a fase 3 da repolarização, enquanto I_{Ks} começa a aumentar gradualmente na fase 2 e permanece ativada durante toda a fase 3 da repolarização, como resultado de sua desativação lenta. A corrente de retificação de influxo de K^+ (I_{K1}) também contribui para a fase final da repolarização, quando o potencial de membrana atinge valores mais negativos ativando os canais do tipo I_{K1} . Estes canais são denominados **retificadores de influxo** porque a sua condutância ao K^+ aumenta com a hiperpolarização e diminui com a despolarização da membrana. Os canais I_{K1} são responsáveis pela alta permeabilidade da membrana ao K^+ durante a fase 4 e portanto, pela manutenção do potencial de repouso.

CORRENTES IÔNICAS ASSOCIADAS AO POTENCIAL DE AÇÃO CARDÍACO DO TIPO LENTO

O **potencial de ação lento** das células do NSA e NAV tem fase 0 produzida por corrente de influxo de Ca^{2+} , através de canais de Ca^{2+} tipo L ($I_{\text{Ca,L}}$). Estes canais têm cinéticas de ativação e inativação mais lentas que os canais de Na^+ , o que explica o baixo valor do dV/dt da fase 0 desse tipo de potencial de ação. Após atingir o pico, o potencial de ação lento já entra na fase 3 de repolarização, sem apresentar as fases 1 e 2 características do potencial de ação rápido. A fase 3 é produzida por correntes de efluxo de K^+ através dos canais de K^+ **retificadores de efluxo retardados** (I_{Kr} e I_{Ks}). As correntes que contribuem para a fase 4 dos potenciais de ação das células marcapasso do NSA são: I_f , corrente ativada por hiperpolarização, $I_{\text{Ca,T}}$, corrente de influxo de Ca^{2+} e I_{Kr} , corrente de efluxo de K^+ . I_f é uma corrente de influxo de Na^+ que é ativada por hiperpolarização da membrana a partir de um limiar de -40 a -50 mV. A ativação de I_f ao final de um potencial de ação, quando a membrana é repolarizada pelas correntes I_{Kr} e I_{Ks} , produz uma corrente de influxo de Na^+ que lentamente despolariza a

Quadro 25.1 Principais canais iônicos associados ao potencial de ação cardíaco

Potencial de Ação Cardíaco			
Fase	Rápido		Lento
0	I_{Na} (corrente de Na^+)		$I_{Ca,L}$ (corrente de Ca^{2+} , tipo L)
1	I_{to1} (corrente transiente de efluxo de K^+)		Ausente
2	$I_{Ca,L}$ (corrente de Ca^{2+} , tipo L)		Ausente
3	I_{Kr} e I_{Ks} (correntes de K^+ com retificação retardada)		I_{Kr} e I_{Ks} (correntes de K^+ com retificação retardada)
4	I_{K1} (corrente de K^+ retificadora de influxo)		I_f (corrente ativada por hiperpolarização) $I_{Ca,T}$ (corrente de Ca^{2+} , tipo T) Desativação de I_{Kr} e I_{Ks}

Canais Iônicos			
Corrente	Canal	Íon	Características
Corrente de influxo	I_{Na}	Na^+	Ativação e inativação rápida, bloqueada por tetrodotoxina e fármacos antiarrítmicos da classe I
	$I_{Ca,L}$	Ca^{2+}	Maior limiar de ativação, inativação dependente de Ca^{2+} , regulada pelo SNA, bloqueado por diidropiridinas
	$I_{Ca,T}$	Ca^{2+}	Menor limiar de ativação, não-regulada pelo SNA, bloqueada por Ni^{2+} (μM)
	I_f	K^+/Na^+	Corrente marcapasso, não inativa, bloqueada por Cs^+ , regulada pelo SNA
Corrente de efluxo	I_{to1}	K^+	Inativação rápida, insensível a Ca^{2+} , bloqueada por 4-aminopiridina
	I_{to2}	Cl^-	Inativação rápida, sensível a Ca^{2+}
	I_{Kr}	K^+	Ativação lenta, inibida por fármacos antiarrítmicos, mutações causam arritmias (síndrome do QT longo)
	I_{Ks}	K^+	Ativação lenta, não inativa, regulada pelo SNA, mutações causam arritmias (síndrome do QT longo)
	I_{K1}	K^+	Estabiliza o potencial de repouso, exibe retificação de influxo, bloqueada por Ba^{2+}

membrana durante a fase 4. Quando a despolarização induzida por I_f atinge potenciais de aproximadamente -50 mV , ocorre a ativação dos canais de Ca^{2+} tipo T ($I_{Ca,T}$), gerando uma corrente de influxo de Ca^{2+} que contribui para a metade final da despolarização diastólica (fase 4). As correntes através dos canais I_{Kr} e I_{Ks} têm papel importante no mecanismo iônico da atividade marcapasso. A despolarização até o ápice, na fase 0 do potencial de ação, ativa os canais I_{Kr} e I_{Ks} que geram a corrente que repolariza a membrana. A desativação desses canais quando o potencial de ação repolariza e atinge o potencial diastólico máximo permite que a corrente de influxo I_f produza a despolarização diastólica que disparará o próximo potencial de ação.

MARCAPASSO CARDÍACO

Em condições normais, o estímulo para a ativação elétrica das câmaras cardíacas origina-se no NSA, sendo este considerado o **marcapasso** normal do coração. Células marcapasso são aquelas que têm a capacidade de iniciar um potencial de ação na ausência de qualquer estímulo externo. Esta propriedade é denominada **automatismo** e está presente em células do NSA, NAV, feixe de His e fibras de Purkinje. Portanto, além do NSA, esses outros tecidos cardíacos são potencialmente marcapassos cardíacos. Como já mencionado anteriormente, as células desses tecidos não exibem um potencial de repouso fixo, sendo a fase 4 do potencial de ação caracterizada por uma despo-

larização diastólica lenta. Esta fase, ao atingir um determinado potencial limiar, desencadeia a despolarização mais rápida (fase 0 do potencial de ação), por ativação de I_{CaL} nas células do NSA e NAV e I_{Na} nos outros tecidos. A frequência de disparo de potenciais de ação pelas células marcapasso é função da velocidade da despolarização diastólica (inclinação da fase 4). As células do NSA, por apresentarem fase 4 mais inclinada, atingem o limiar em menor tempo, portanto, têm maior frequência de disparo. Esta característica confere ao NSA a condição de marcapasso dominante, enquanto os outros marcapassos permanecem latentes. Entretanto, se o NSA falhar, o marcapasso latente de frequência intrínseca imediatamente inferior dispara e assume a função de marcapasso dominante. O quadro da Figura 25.8 (mais adiante) compara as frequências intrínsecas de disparo das células do NSA, NAV, feixe de His e fibras de Purkinje.

CONDUÇÃO DO IMPULSO ELÉTRICO

Sob condições normais, as células miocárdicas estão acopladas eletricamente, de forma que a excitação de uma única célula resulta na excitação de todas as células do tecido. Por isso, o miocárdio é considerado um **sincício funcional**. As extremidades das células miocárdicas adjacentes estão unidas entre si por interdigitações chamadas de **discos intercalares**. Nestes discos, existem áreas de íntima aposição das membranas das duas células que formam os **nexos** ou **junções comunicantes** (*gap junctions*). As junções comunicantes são constituídas por proteínas denominadas **conexinas** que formam canais iônicos que comunicam diretamente o citoplasma das células adjacentes. Esses canais formam vias de baixa resistência elétrica e permitem a condução rápida do potencial de ação entre as células, facilitando o espalhamento da atividade elétrica pelo miocárdio e o batimento síncrono do coração. Portanto, junções comunicantes são necessárias para a propagação do potencial de ação cardíaco.

A velocidade de condução do potencial de ação cardíaco nos diferentes tecidos do coração depende de vários fatores, tais como: velocidade de despolarização da fase 0 e amplitude do potencial de ação, densidade de junções comunicantes nos discos intercalares e tipo de conexina. Mais adiante, na Figura 25.8, pode-se ver um quadro comparativo, com a seqüência da ativação cardíaca, velocidade de condução e o tempo necessário para o estímulo sinusal atingir cada uma das diferentes regiões do coração.

O impulso elétrico formado no NSA é transmitido inicialmente para o átrio direito adjacente e daí para o átrio esquerdo e NAV. No miocárdio atrial, onde o potencial de ação é do tipo rápido, com fase 0 dominada pela corrente rápida de Na^+ , a velocidade de condução é de 0,8 a 1,0 m/s. Vias especializadas, os tratos internodais anterior, médio e posterior, constituem vias preferenciais de condução rápida entre o NSA, localizado na parede do átrio direito, próximo à veia cava superior, e o NAV (Figura 25.1). Um ramo do trato anterior, chamado de **feixe de Bachmann**, constitui uma via de transmissão rápida dos impulsos elétricos do átrio direito para o átrio esquerdo, permitindo a sincronização das contrações dos dois átrios.

As câmaras atriais e ventriculares estão isoladas eletricamente pelo tecido conjuntivo do esqueleto fibroso que separa átrios e ventrículos. Normalmente, a única via de transmissão do impulso entre átrios e ventrículos é o **feixe atrioventricular** (feixe de His). Entretanto, o impulso proveniente do NSA somente atinge o feixe de His via nódulo atrioventricular. O NAV tem potencial de ação tipo lento, com velocidade de condução na faixa de 0,02 a 0,05 m/s, o que retarda a transmissão do impulso elétrico dos átrios para os ventrículos. Esse retardo assegura que no momento da contração atrial os ventrículos estejam relaxados, favorecendo maior enchimento ventricular.

Após trafegar pelo NAV o impulso elétrico atinge o feixe de His, de onde é conduzido para os ventrículos, em alta velocidade, pelo sistema de condução His-Purkinje. As células do feixe de His e fibras de Purkinje são especializadas para condução rápida. Elas têm diâmetro três vezes maior que o de cardiomiócitos atriais e ventriculares, menor resistência interna (devido a menor densidade de miofibrilas e túbulos T), maior densidade de junções comunicantes nos discos intercalares e potenciais de ação do tipo rápido. A velocidade de condução neste sistema é de 1,0-1,5 m/s no feixe de His e seus ramos e de 3,0-3,5 m/s nas fibras de Purkinje. A atividade elétrica dos ventrículos, ativada por impulsos transmitidos pelas fibras de Purkinje, tem início no septo e ápice ventricular e depois progride para a base ventricular e em cada região ventricular progride da camada endocárdica para a epicárdica (ver Figura 25.8). A velocidade de condução dos potenciais de ação rápidos no miocárdio ventricular é de 0,3-1,0 m/s. A presença de uma extensa rede de fibras de Purkinje na superfície endocárdica favorece a sincronia das contrações de ambas as câmaras ventriculares.

EXCITABILIDADE E PERÍODOS REFRAATÓRIOS

A excitabilidade da membrana plasmática é uma propriedade intrínseca da célula cardíaca que a permite gerar um potencial de ação em resposta a um estímulo limiar. **Estímulo limiar** é aquele que produz transferência de cargas através da membrana em quantidade suficiente para mover o potencial de membrana até o valor limiar de disparo do potencial de ação. Assim, podemos inferir a excitabilidade como a quantidade de corrente necessária para levar a membrana ao potencial limiar. Como discutido anteriormente, essa mudança do potencial de membrana, de seu valor de repouso para o valor limiar, abre uma fração de canais de Na^+ dependentes de voltagem. Por um mecanismo de realimentação positiva, o influxo de Na^+ , através desses canais abertos, despolariza ainda mais a membrana, abrindo mais canais de Na^+ , produzindo a ascensão rápida do potencial de membrana característica da fase 0 do potencial de ação. Uma vez abertos, os canais de Na^+ inativam-se, reduzindo a excitabilidade da membrana a zero, tornando-a refratária a novos estímulos. Chamamos de **período refratário absoluto** (PRA) o período de tempo durante o qual um estímulo, por mais intenso que seja, não é capaz de ativar um segundo potencial de ação. O PRA se estende do início da fase 0 até mais ou menos a metade da fase 3 do potencial de ação. A repolarização da membrana permite aos

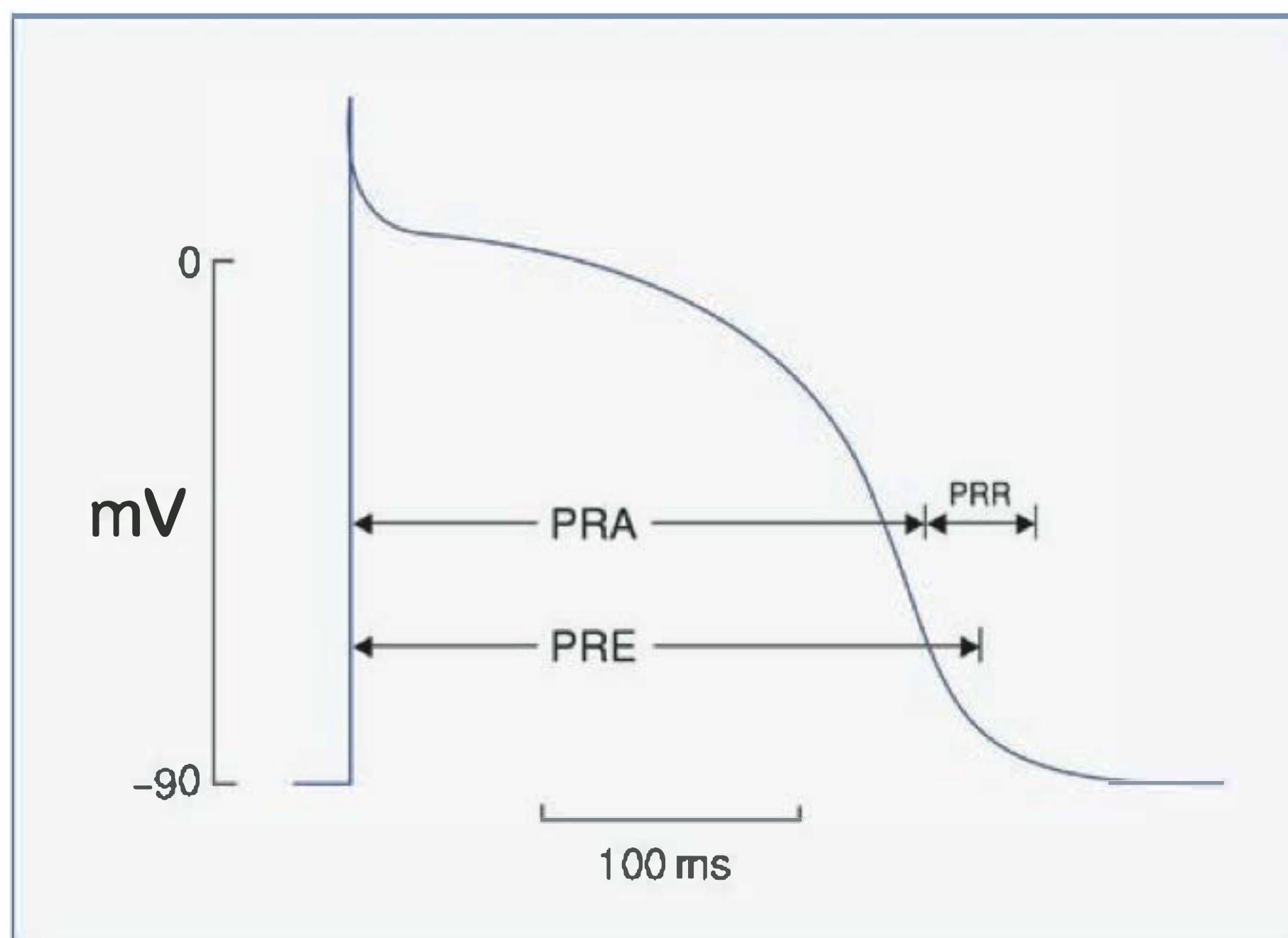


Fig. 25.5 Períodos refratários do potencial de ação cardíaco. O período refratário absoluto (PRA) se estende da fase 0 até mais ou menos a metade da fase 3. O período refratário relativo (PRR) se estende do final do PRA até o início da fase 4. O período refratário efetivo (PRE) inclui o PRA e parte do PRR.

canais de Na^+ recuperarem-se da inativação e retornarem ao estado fechado, tornando-se disponíveis para serem abertos por um novo estímulo. Portanto, a excitabilidade da membrana é recuperada quando a membrana repolariza. O **período refratário relativo (PRR)** é o período em que a excitabilidade da membrana, ainda deprimida, só permite gerar um segundo potencial de ação com estímulo de grande intensidade. Isto ocorre quando a repolarização parcial da membrana recuperou apenas uma fração dos canais de Na^+ inativados. Esse segundo potencial de ação tem, naturalmente, menor ritmo de despolarização da fase 0 e menor velocidade de propagação. O PRR se estende do final do PRA até o final da fase 3. O menor intervalo de tempo entre o início do primeiro potencial de ação e o tempo em que um segundo potencial de ação propagável pode ser iniciado é chamado de **período refratário efetivo (PRE)**. A Figura 25.5 ilustra os períodos refratários de um potencial de ação ventricular.

EFEITOS DO SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO SOBRE CORAÇÃO E VASOS

Os disparos rítmicos de impulsos elétricos pelo NSA ocorrem espontaneamente e não dependem de ativação neural. No entanto, a atividade do NSA é modulada continuamente pelo sistema nervoso autônomo (SNA). As fibras nervosas simpáticas provenientes dos gânglios estrelados descem pelos nervos cardíacos e inervam os átrios e os ventrículos. A descarga de noradrenalina pelas terminações nervosas simpáticas, e também a adrenalina circulante liberada pela medula adrenal, estimulam os receptores β_1 -adrenérgicos do coração, que por intermédio de proteínas G excitatórias (G_s) ativam a enzima adenilato ciclase a produzir adenosina-3',5'-monofosfato cíclico (AMPc). O aumento da concentração intracelular de AMPc leva à ativação de uma proteína quinase dependente de AMPc

(PKA), que fosforila as proteínas de alguns canais iônicos, aumentando as suas respectivas correntes. No NSA, a estimulação α -adrenérgica aumenta as correntes I_f e $I_{\text{Ca,L}}$, acelerando tanto a velocidade da despolarização diastólica do potencial marcapasso, quanto a velocidade de despolarização da fase 0, o que resulta em aumento da frequência de disparo de potenciais de ação pelas células sinusais, aumentando a frequência cardíaca (Figura 25.6A). A corrente I_{Ks} também é aumentada, acelerando a repolarização da fase 3 e diminuindo o período refratário do potencial de ação sinusal. O aumento da frequência cardíaca pela noradrenalina é chamado de **efeito cronotrópico positivo**.

O incremento de $I_{\text{Ca,L}}$ pela estimulação β -adrenérgica aumenta também a velocidade de despolarização da fase 0 do potencial de ação das células do NAV aumentando a velocidade de condução do impulso elétrico (**efeito dromotrópico positivo**) dos átrios para os ventrículos.

Adicionalmente, a estimulação simpática de receptores β_1 -adrenérgicos aumenta a contratilidade dos miocárdios atrial e ventricular. Esse efeito, denominado **efeito inotrópico positivo**, é mediado pela via AMPc-PKA, mencionada anteriormente na descrição do efeito da estimulação simpática sobre a frequência cardíaca. A ativação de PKA leva a: (1) fosforilação de canais de Ca^{2+} tipo L, aumentando o influxo de Ca^{2+} durante a fase 2 do potencial de ação das células miocárdicas. O aumento na quantidade de Ca^{2+} disparador leva ao aumento da liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático; (2) fosforilação da **fosfolambana**, uma proteína que regula a atividade da bomba de Ca^{2+} (SERCA) do retículo sarcoplasmático, aumentando a velocidade de captação e armazenamento do Ca^{2+} por essa organela; (3) fosforilação da troponina I, o que diminui a afinidade da troponina C pelo Ca^{2+} . O resultado dos efeitos da estimulação β -adrenérgica sobre $I_{\text{Ca,L}}$, SERCA e maquinaria contrátil da célula miocárdica é o aumento da força máxima de contração e aumento das velocidades de contração e relaxamento, características do inotropismo positivo.

As fibras nervosas parassimpáticas dos nervos vagos inervam o NSA e NAV e também o miocárdio atrial. A estimulação vagal libera acetilcolina que ativa receptores muscarínicos M_2 localizados na membrana dos cardiomiócitos. Esse subtipo de receptor está acoplado a uma proteína G inibitória (G_i) que inibe a síntese de AMPc pela adenilato ciclase. A diminuição do nível intracelular de AMPc reduz a atividade das proteínas quinases dependentes de AMPc, favorecendo a desfosforilação e consequente redução da atividade das proteínas reguladas pela PKA. No NSA, isto causa a diminuição de I_f , $I_{\text{Ca,L}}$ e I_{Ks} , o que diminui a velocidade da despolarização diastólica do potencial marcapasso, diminuição da velocidade de despolarização da fase 0 e aumento da duração do potencial de ação, respectivamente. A acetilcolina também ativa uma corrente de K^+ através de canais de K^+ sensíveis a ela ($I_{\text{K,ACh}}$), gerando uma corrente de efluxo de K^+ que hiperpolariza a membrana, aumentando o potencial diastólico máximo e o limiar de ativação do potencial de ação sinusal. Esses efeitos reduzem a frequência de disparo de potenciais de ação das células sinusais (Figura 25.6B), portanto, reduzem a frequência cardíaca. A diminuição da

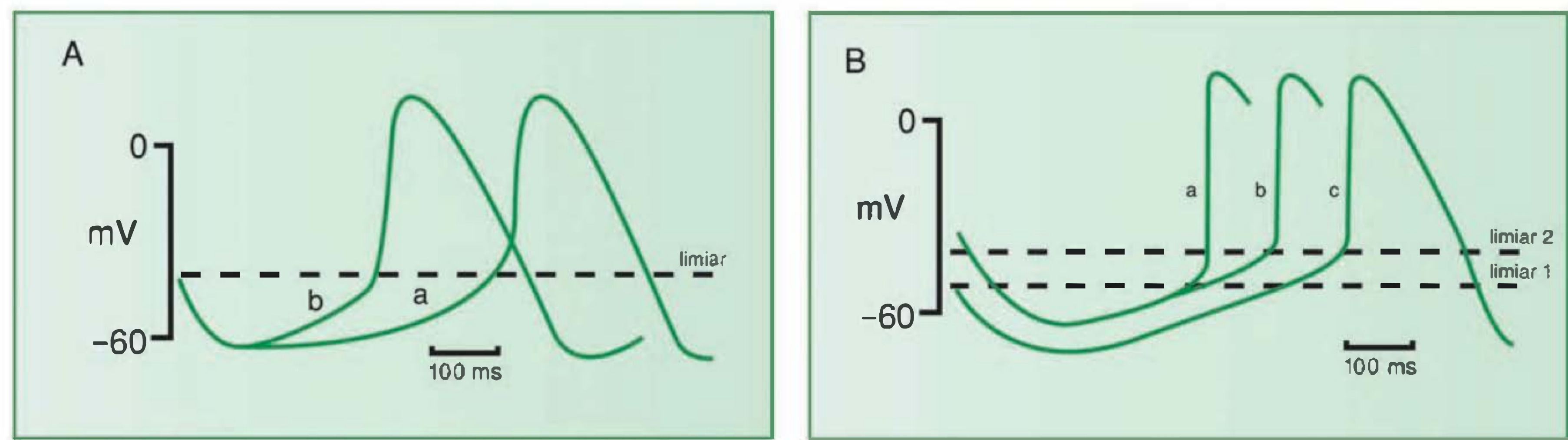


Fig. 25.6 Efeito das estimulações simpática e parassimpática sobre a frequência de disparo de potenciais de ação do NSA. (A) Sob estimulação β -adrenérgica, diminui o tempo necessário para despolarizar a membrana do potencial diastólico máximo até o potencial limiar (a inclinação da fase 4 em b é maior que em a), aumentando a frequência de disparo de impulsos elétricos. (B) Sob estimulação muscarínica, aumenta o tempo necessário para despolarizar a membrana até o potencial limiar, por aumento do potencial limiar (o limiar 2 em b é maior que o limiar 1 para a) e hiperpolarização do potencial diastólico máximo (compare a e c). (Modificado de Hoffman BF, Cranefield PF. *Electrophysiology of the Heart*. New York: McGraw Hill, 1960.)

frequência cardíaca pela acetilcolina é chamada de **efeito cronotrópico negativo**.

A estimulação vagal também diminui a velocidade de condução do NAV (**efeito dromotrópico negativo**) e a contratilidade do miocárdio atrial (**efeito inotrópico negativo**). O primeiro ocorre mediante a diminuição de $I_{Ca,L}$ e a ativação de $I_{K,ACH}$, enquanto o segundo é consequência da diminuição do influxo de Ca^{2+} pela inibição de $I_{Ca,L}$ e ativação de $I_{K,ACH}$ e também pela desfosforilação da fosfolambana e troponina I.

Adicionalmente os transmissores autonômicos têm efeitos sobre o tônus muscular dos vasos sanguíneos (arteríolas, artérias e veias). Os leitos vasculares de diferentes

órgãos expressam diferentes subtipos de receptores adrenérgicos. Portanto, o efeito das catecolaminas sobre um determinado leito vascular depende do tipo de receptor expresso majoritariamente no tecido muscular liso da parede vascular naquele órgão. A estimulação simpática dos receptores β_2 -adrenérgicos promove vasodilatação, enquanto a estimulação de receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos promove vasoconstrição dos vasos sanguíneos. A ação vasodilatadora do parassimpático sobre os vasos sanguíneos é mediada por receptores muscarínicos M_3 e envolve a liberação de óxido nítrico (NO).

O Quadro 25.2 resume os efeitos do SNA sobre o coração e o músculo vascular de arteríolas, artérias e veias.

Quadro 25.2 Efeitos do sistema nervoso autônomo sobre coração e vasos sanguíneos

Tecido Alvo	Sistema Simpático			Sistema Parassimpático		
	Receptor Adrenérgico	Mediador	Ação	Receptor Muscarínico	Mediador	Ação
NSA	β_1	Noradrenalina	Aumenta FC	M_2	Acetilcolina	Diminui FC
NAV e sistema His-Purkinje	β_1	Noradrenalina	Aumenta velocidade de condução	M_2	Acetilcolina	Diminui velocidade de condução
Miocárdio atrial	β_1	Noradrenalina	Aumenta contratilidade	M_2	Acetilcolina	Diminui contratilidade
Miocárdio ventricular	β_1	Noradrenalina	Aumenta contratilidade	–	–	–
Músculo liso vascular	β_2 α_1	Noradrenalina Adrenalina	Vasoconstrição Vasodilatação	M_3	Acetilcolina NO*	Vasodilatação Vasodilatação

NSA, nódulo sinoatrial; NAV, nódulo atrioventricular; NO, óxido nítrico.
*A ativação de receptores muscarínicos na membrana das células endoteliais estimula a liberação endotelial de NO, que produz vasodilatação.

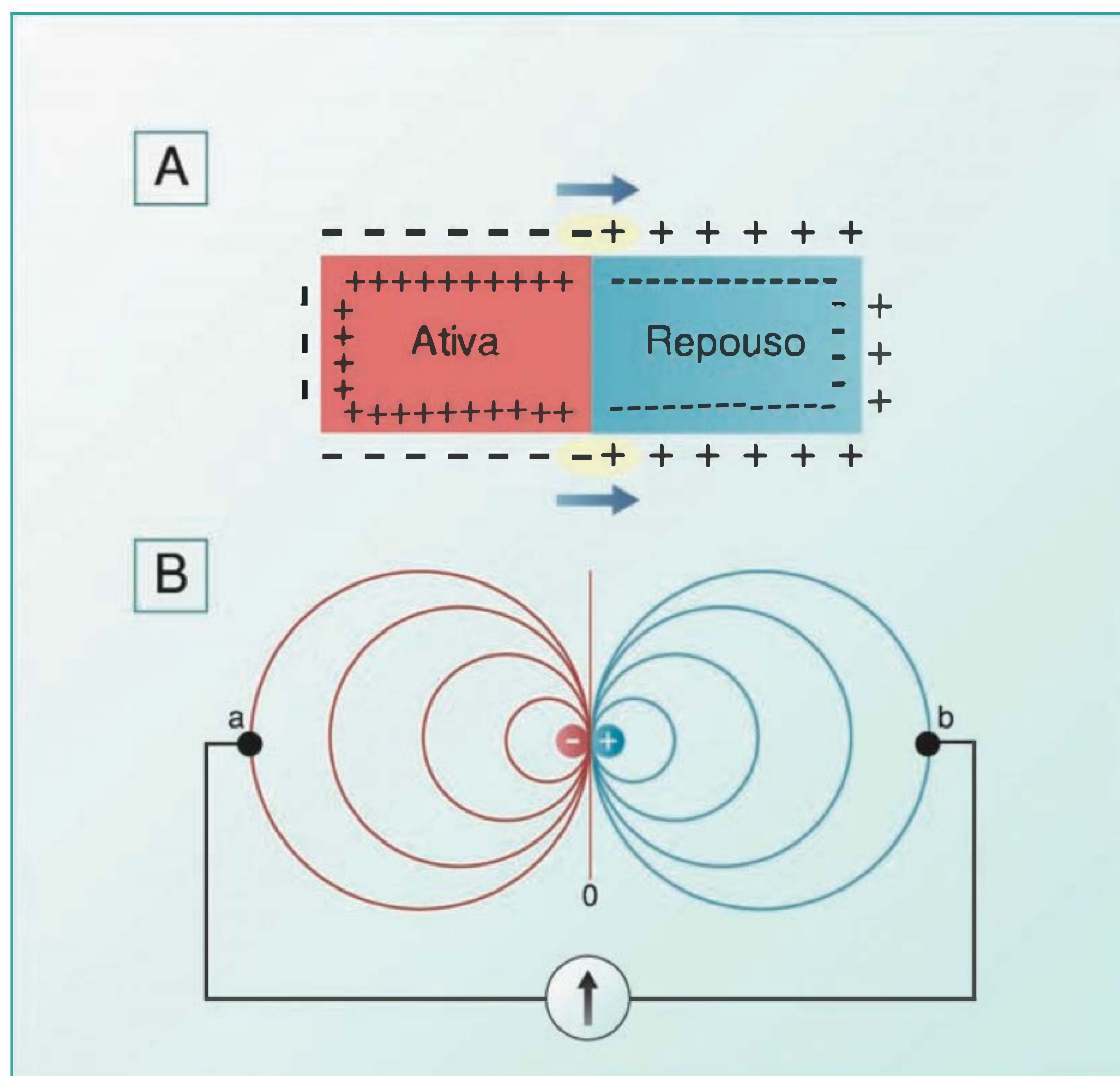


Fig. 25.7 (A) A separação de cargas entre a região ativa (despolarizada) e inativa (repouso) cria dipolos na superfície cardíaca (pares de cargas opostas dentro das elipses). As setas representam a magnitude e a direção de propagação dos dipolos. (B) Campo elétrico de um dipolo num volume condutor. As linhas circulares são linhas isopotenciais. Os eletródios a e b detectam os potenciais de dipolo em dois pontos do volume condutor.

ELETROCARDIOGRAMA

O eletrocardiograma (ECG) é **um registro indireto da atividade elétrica do coração**, obtido por meio de eletródios colocados em diferentes pontos da superfície do corpo. Para se entender o princípio desse registro, devemos lembrar que a célula miocárdica em repouso tem a membrana polarizada (superfície interna carregada negativamente em relação à externa). Quando excitada, a célula miocárdica gera um potencial de ação. Nas fases 0 a 2 do potencial de ação, o potencial da membrana atinge valores positivos, havendo inversão local da polaridade da membrana. Portanto, na superfície da célula haverá separação de cargas entre a área ativada (local onde está ocorrendo a despolarização) e a área inativa, ainda não atingida pelo potencial de ação, formando dipolos (Figura 25.7A). Considera-se um dipolo dois pontos próximos com cargas elétricas opostas e de mesmo módulo. Um dipolo num meio condutor cria um campo elétrico (Figura 25.7B). Embora o corpo seja um meio condutor não homogêneo, ele pode conduzir correntes até a superfície da pele. Portanto, estando o coração imerso no volume condutor do corpo, podemos detectar na superfície corporal os potenciais gerados por uma série de dipolos que se deslocam na superfície do coração durante a propagação do potencial de ação. Assim, o ECG registra a variação temporal do potencial de dipolo entre dois pontos na superfície do corpo (Figura 25.7B).

A sequência da ativação cardíaca e a configuração de um ECG normal são mostradas na Figura 25.8. A **onda P** inicial representa a despolarização atrial. Em seguida, há um segmento isoeletrico denominado **PR**, que representa o período de condução do impulso elétrico no NAV, feixe de His e fibras de Purkinje. Como estas estruturas são muito pequenas em relação à massa do músculo atrial e ventricular, o campo elétrico gerado pela propagação dos potenciais de ação nelas não é captado pelos eletródios colocados na superfície corporal. Por este motivo o segmento PR é isoeletrico, embora esteja ocorrendo propagação de potenciais de ação ao longo do NAV e sistema His-Purkinje. Após o segmento PR, há um conjunto de ondas Q, R e S, denominado **complexo QRS**, que representa a despolarização ventricular. As diferentes etapas da ativação ventricular, associadas ao registro das ondas Q, R e S, estão ilustradas na Figura 25.8. Um segundo segmento isoeletrico, chamado **ST**, sucede o complexo QRS. Neste caso não se registra diferença de potencial na superfície corporal porque todas as células estão com um mesmo valor de potencial transmembrana, durante a fase 2 do potencial de ação. A **onda T** final representa a repolarização ventricular. Podemos identificar, ainda, no traçado do ECG, os intervalos PR e QT. O **intervalo PR** é o período entre o início da despolarização atrial e o início da despolarização ventricular. O aumento da duração do intervalo PR pode indicar bloqueio parcial da condução no NAV ou feixe de His. O **intervalo QT** é o período entre

Propagação do estímulo no coração

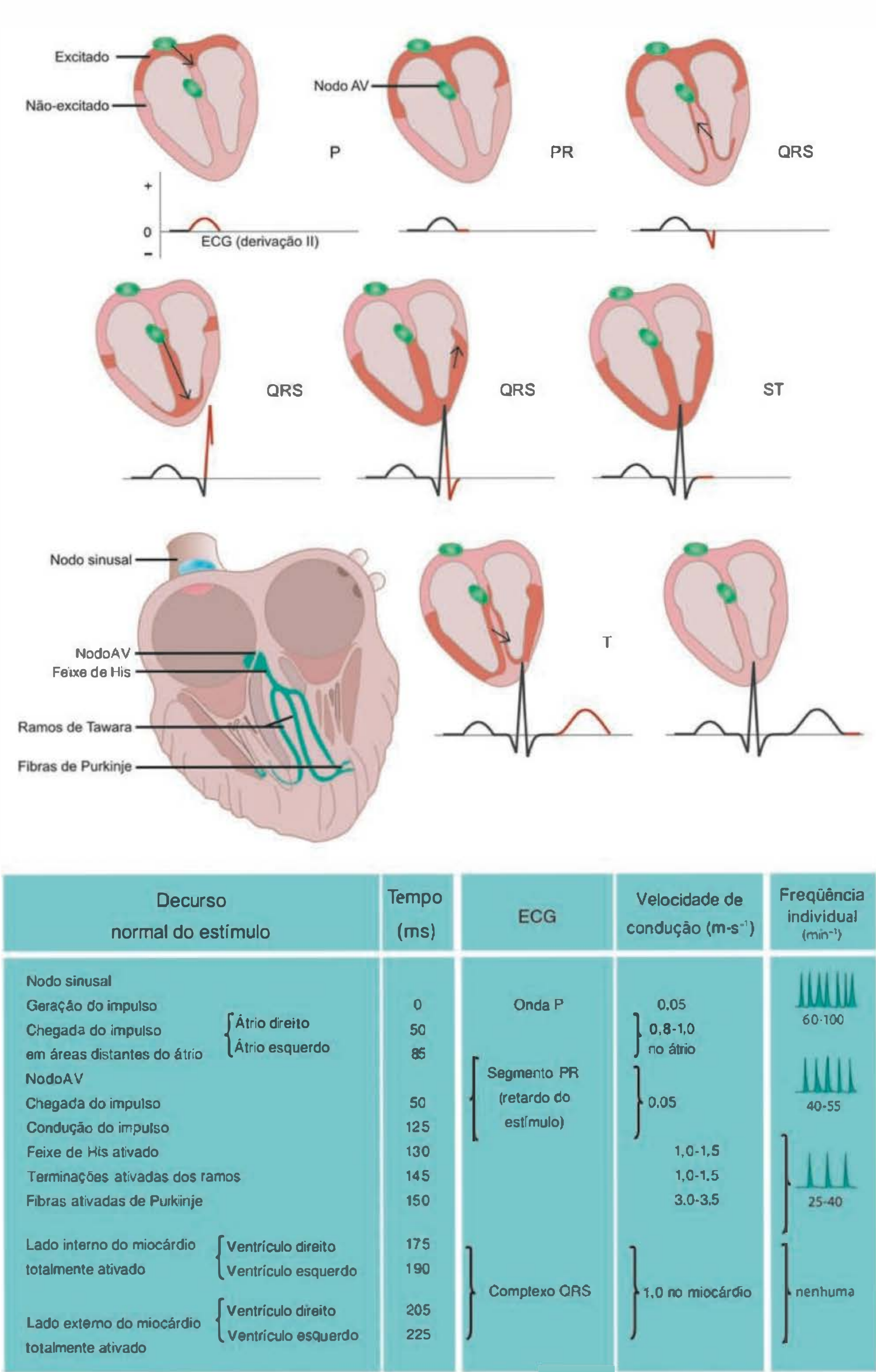


Fig. 25.8 Relação entre o ECG e a progressão das ondas de despolarização e repolarização cardíaca. (Modificado de Silberna gl S. Despoupoulos A. *Fisiologia Texto e Atlas*. 5.ª ed. Artmed, 2003, p. 195, quadro 8.5.)

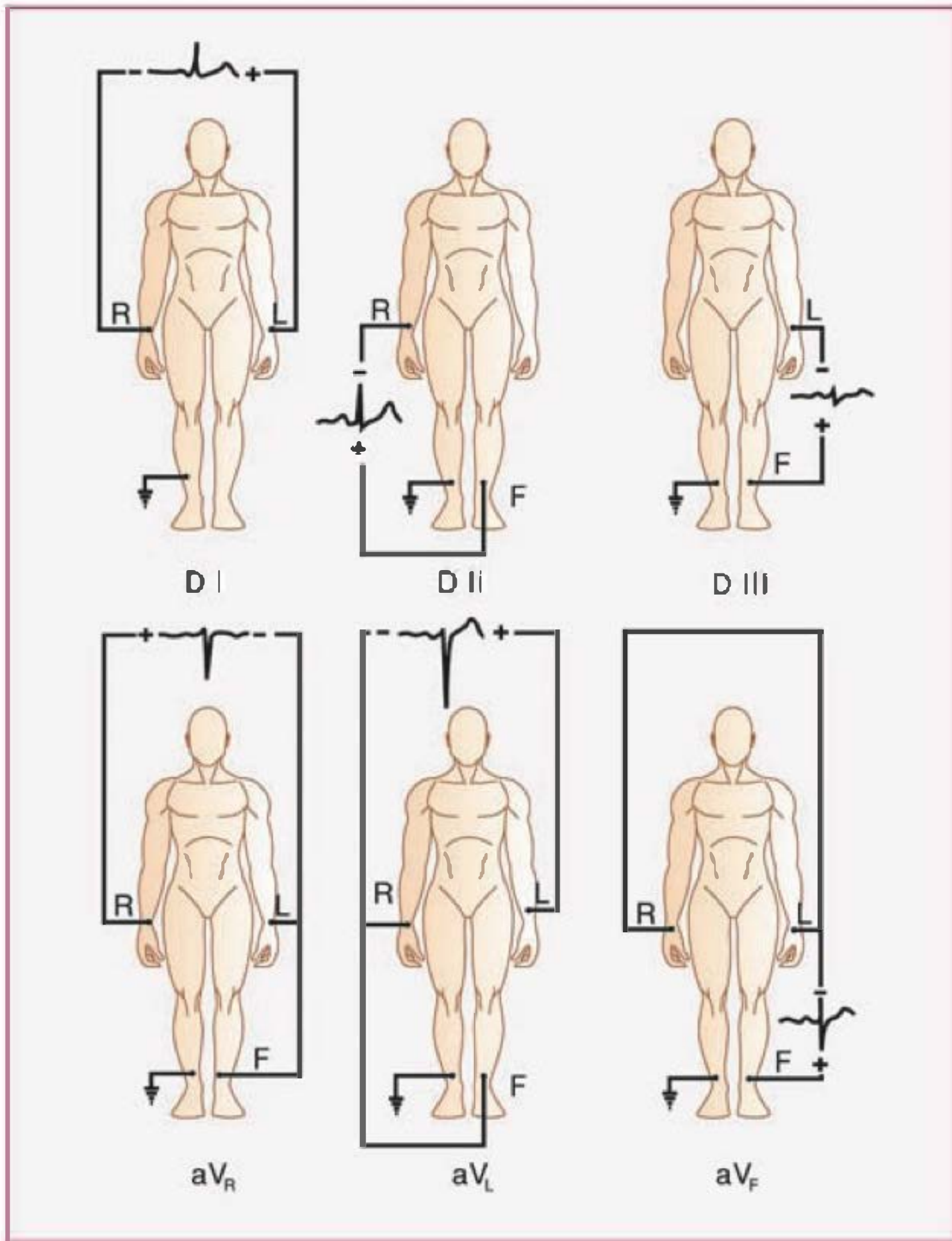


Fig. 25.9 Derivações bipolares (D I, D II e D III) e unipolares aumentadas (aV_R, aV_L e aV_F). A figura ilustra as posições dos eletrodos explorador (+) e referência (-), empregados no registro do ECG no plano frontal.

o início da despolarização ventricular e o final da repolarização ventricular. A duração do intervalo QT correlaciona-se à duração do potencial de ação ventricular e é dependente da frequência cardíaca.

O ECG é uma ferramenta clínica não-invasiva de grande utilidade na detecção e diagnóstico de irregularidades de condução elétrica no coração, por arritmias, isquemia miocárdica e aumento relativo do tamanho das câmaras.

O procedimento universal de registro do ECG segue regras convencionadas que determinam as posições dos eletrodos (**derivações eletrocardiográficas**) e a calibração do eletrocardiógrafo (aparelho que registra o ECG). Em cada derivação um par de eletrodos de registro é colocado em pontos pré-convencionados na superfície do corpo. Nas derivações do plano frontal do corpo (Figura 25.9), os eletrodos são colocados sobre os membros (braço direito (R), braço esquerdo (L) e perna esquerda (F)) e o arranjo dos eletrodos em pares permite definir três **derivações bipolares** (I, II e III) e três derivações unipolares (aV_R, aV_L e aV_F). As bipolares medem a diferença de potencial elétrico entre dois membros de cada vez, enquanto as unipolares medem a diferença de potencial entre o eletrodo de um membro e o eletrodo comum aos dois outros membros.

O ECG também é registrado no plano horizontal (Figura 25.10). As **derivações precordiais** são constituídas de seis derivações unipolares (V₁, V₂, V₃, V₄, V₅ e V₆), nas quais os eletrodos posicionados sobre o tórax medem a diferença de potencial em relação a um ponto de potencial nulo, resultante da união dos três eletrodos dos membros (terminal central de Wilson).

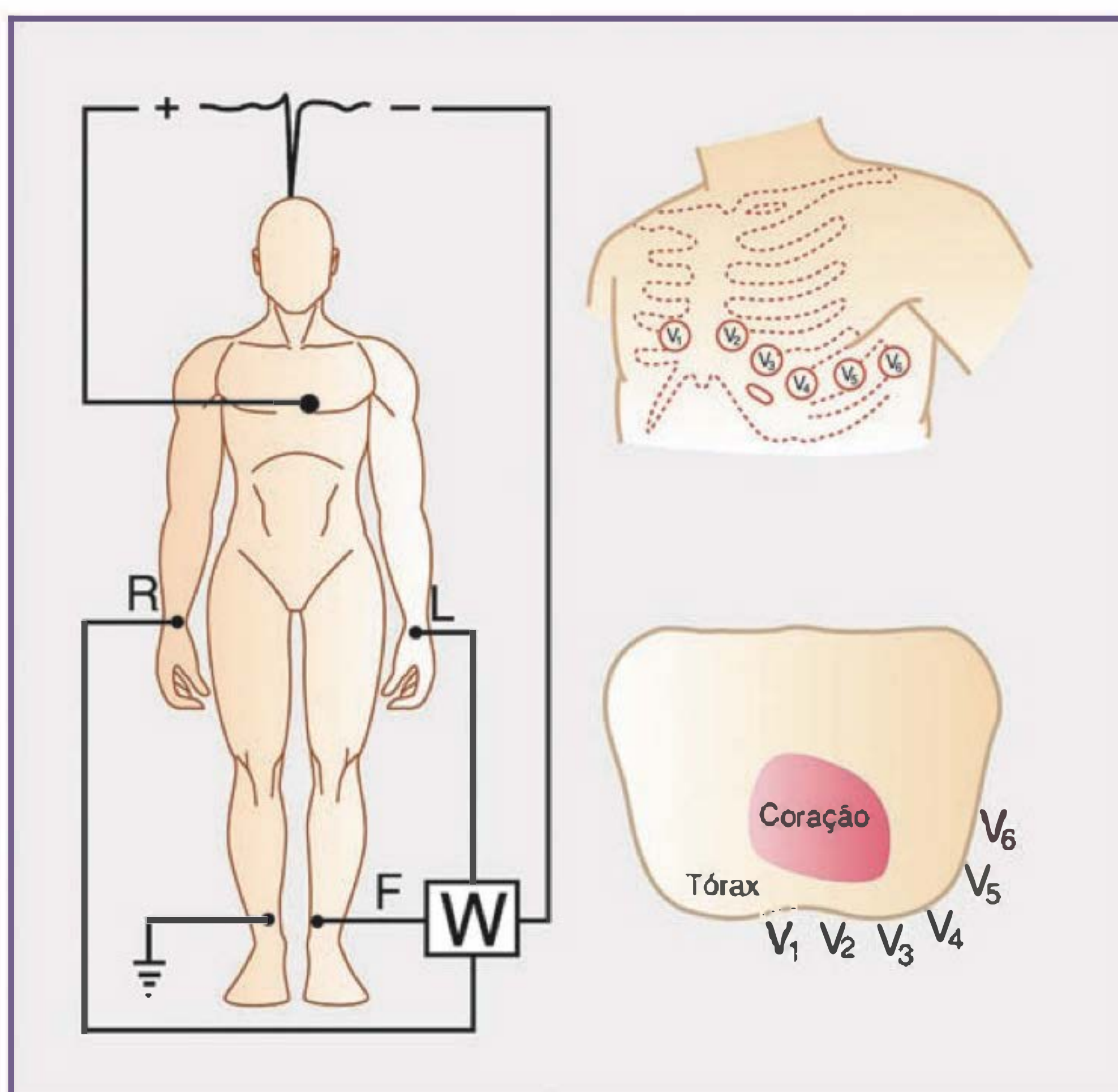


Fig. 25.10 Derivações unipolares precordiais. A figura ilustra a posição do eletrodo explorador (+) na superfície torácica para registro do ECG no plano horizontal. V₁, quarto espaço intercostal, na margem direita do esterno; V₂, quarto espaço intercostal, na margem esquerda do esterno; V₃, intermediário entre V₂ e V₄; V₄, quinto espaço intercostal, na linha média da clavícula esquerda; V₅, quinto espaço intercostal, na linha anterior da axila esquerda; V₆, quinto espaço intercostal, na linha média da axila esquerda. O eletrodo de referência (-) está ligado ao terminal central de Wilson (W).

Quadro 25.3 Frequência cardíaca

A frequência cardíaca (FC) é expressa em número de batimentos cardíacos por minuto. No registro do ECG, a FC é obtida dividindo-se 60 pela duração (em segundos) de um intervalo entre duas ondas R consecutivas (ou dividindo-se 1.500 pelo número de quadradinhos no intervalo R-R). Se os intervalos R-R forem irregulares, escolha um complexo QRS cujo início coincida com a linha vertical mais escura, do papel de registro, e

a partir dele conte o número de complexos QRS dentro de 30 quadros grandes (equivalente a 0,2 s cada) e multiplique por 10. Exemplo: No ECG da Figura 25.11, o intervalo R-R mede 22 mm ou 0,88 s ($22 \times 0,04$ s), então a FC = $60 \text{ s} / 0,88 \text{ s}$, ou 68 batimentos por minuto. A outra alternativa para estimar a FC é multiplicar o número de complexos QRS em um intervalo de 30 quadros grandes (7 QRS) por 10, que resulta em 70 batimentos por minuto.

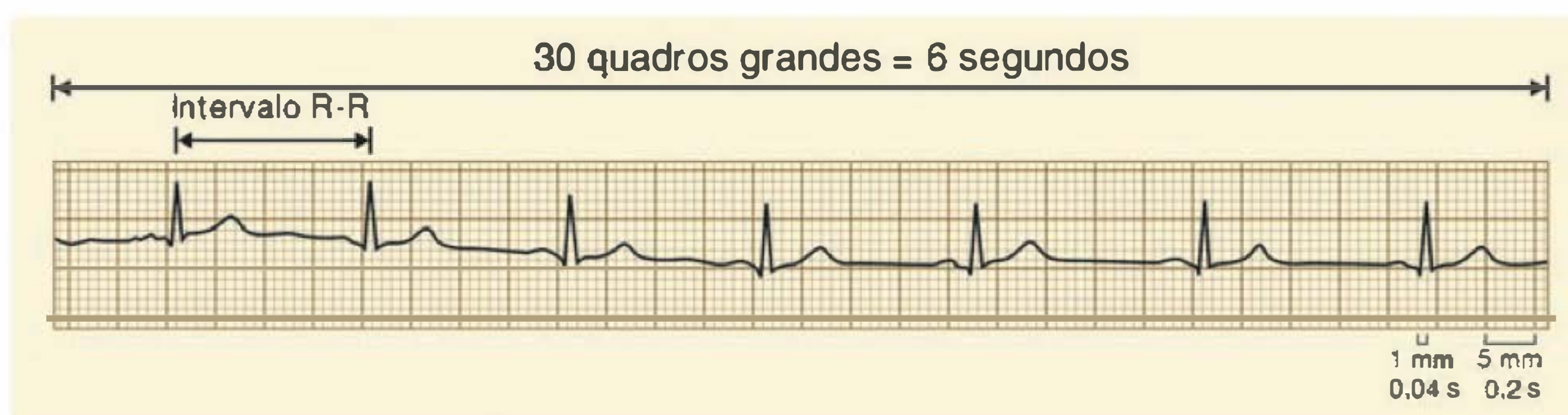


Fig. 25.11 Determinação da frequência cardíaca.

Quadro 25.4 Síndrome do QT longo

A síndrome do QT longo (SQTL) é uma doença cardíaca caracterizada por intervalo QT prolongado, refletindo retardo na repolarização do potencial de ação ventricular (ver Figura 23.12). Um potencial de ação marcadamente prolongado predispõe o coração a um tipo específico de arritmia, denominada *torsade de pointes*,¹ que pode levar a fibrilação ventricular² e morte. A SQTL pode ser congênita ou adquirida. Na forma congênita (hereditária), ela é causada por mutações nos genes que codificam as proteínas dos canais, dependentes de voltagem, de sódio e potássio. Em 50% dos casos, a SQTL congênita é causada por mutações no gene do

canal I_{Ks} . Em 45% dos casos, a causa é a ocorrência de mutações no gene do canal I_{Kr} . Uma fração menor dos casos (< 4%), tem o gene do canal de Na^+ como alvo das mutações. Na forma adquirida, a origem da SQTL está no bloqueio das correntes I_{Kr} e I_{Ks} por drogas ou medicamentos. Antiarrítmicos da classe III (p. ex., sotalol e quinidina) e anti-histamínicos do tipo antagonista de receptor H1 (p. ex., terfenadina e astemizole) têm ação bloqueadora sobre a corrente I_{Kr} , causando retardo na repolarização (fase 3 do potencial de ação), prolongando a duração do potencial de ação cardíaco e do intervalo QT, aumentando o risco de ocorrência de *torsade de pointes* e morte.

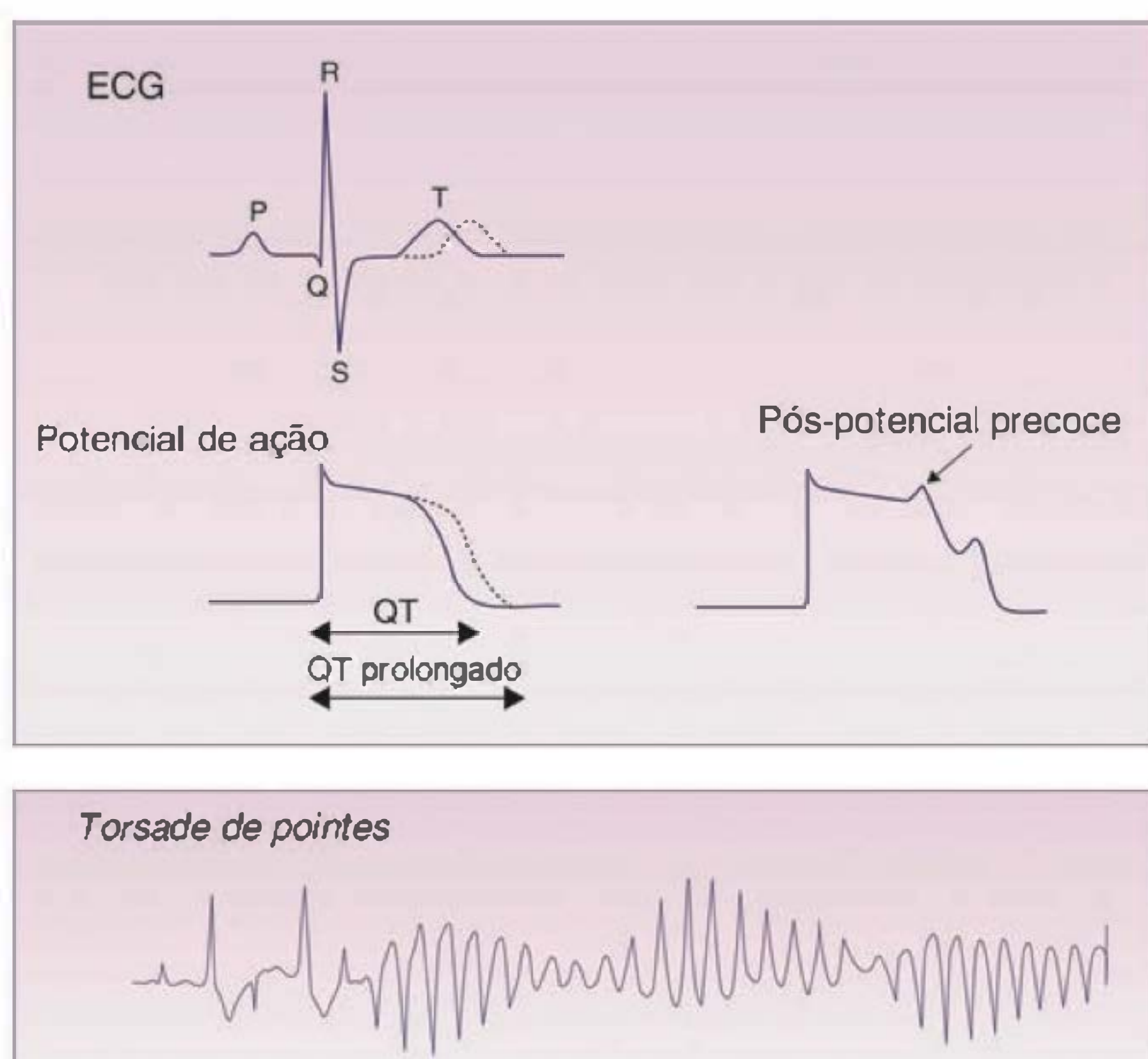


Fig. 25.12 Síndrome do QT longo. O ECG de pacientes com SQTL tem intervalo QT prolongado associado a um retardo na repolarização ventricular. A maior duração do potencial de ação favorece o surgimento de pós-potenciais precoces e arritmias do tipo *torsade de pointes* (mostrada no ECG). (Modificado de Ashcroft FM. *Ion Channels and Disease*. London: Academic Press, 2000. 481p.)

¹A *torsade de pointes* é uma arritmia de origem ventricular, caracterizada pela alteração constante na amplitude e direção do complexo QRS.

²Fibrilação ventricular é uma arritmia ventricular caracterizada pela ausência de onda "P" e de complexos QRS ao ECG. As câmaras ventriculares batem rápida e desordenadamente, com pouco ou nenhum bombeamento sanguíneo. Corresponde a uma parada cardíaca.

LEITURA ADICIONAL

1. Ayres MM. *Fisiologia*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 934p.
2. Berne RM, Levy MN. *Cardiovascular Physiology*. 7th ed. St Louis: Mosby, 1997. 324p.
3. Opie LH. *The Heart Physiology, from Cell to Circulation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. 637p.
4. Sperelakis N. *Cell Physiology: Source Book*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1998. 1095p.
5. Zipes DP, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2004. 1144p.

CAPÍTULO 26

MÚSCULO CARDÍACO: ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO E CONTRATILIDADE

Lisete Compagno Michelin

Função do músculo cardíaco

**Estrutura e ultra-estrutura do músculo cardíaco,
proteínas contráteis e mecanismo de contração**

**Acoplamento excitação-contração no músculo cardíaco:
o papel do Ca^{2+}**

**Mecanismos intrínsecos de regulação da força de
contração do miocárdio**

**O controle da concentração do Ca^{2+} citoplasmático:
mecanismos envolvidos**

**Mecanismos extrínsecos no controle da contratilidade e
relaxamento cardíacos**

FUNÇÃO DO MÚSCULO CARDÍACO

A principal função do músculo cardíaco, qual seja, a de prover fluxo sanguíneo adequado a todos os tecidos do organismo, depende diretamente de suas propriedades mecânicas cíclicas de contração e relaxamento. A contração do miocárdio, ocorrendo em uma fase em que o coração encontra-se cheio de sangue, propicia as condições necessárias para a gênese do gradiente de pressão, que é a força motriz a determinar o fluxo sanguíneo aos diferentes tecidos e órgãos. Por sua vez, o relaxamento subsequente do miocárdio permite o aporte de sangue das veias ao coração, garantindo novo enchimento e a continuidade da função cardíaca. Este capítulo é dedicado ao estudo das características estruturais da fibra cardíaca que condicionam sua função contrátil, do acoplamento entre a atividade elétrica (detalhada no capítulo anterior) e a atividade mecânica no miocárdio, da qual depende a eficiência cardíaca e dos principais mecanismos de que o coração dispõe para regular a força de contração. Especial ênfase será dada à cinética do cálcio (Ca^{2+}), o principal íon condicionante não só do acoplamento excitação-contração, mas da própria contração do músculo cardíaco.

ESTRUTURA E ULTRA-ESTRUTURA DO MÚSCULO CARDÍACO, PROTEÍNAS CONTRÁTEIS E MECANISMO DE CONTRAÇÃO

O músculo cardíaco é composto essencialmente por células musculares estriadas especializadas – os **miócitos**, que

representam um terço do número total de células, mas constituem cerca de 75% do volume total do miocárdio. Os miócitos são células alongadas com processos citoplasmáticos laterais que se juntam aos processos dos miócitos adjacentes de modo a formar uma contínua rede de células arranjadas em longas fileiras, as fibras cardíacas, envoltas por colágeno mas também interconectadas entre si (esquema na Figura 26.1A). **Discos intercalados**, apresentando tipos especializados de junções, estão presentes nas extremidades das células, garantindo não só uma grande coesão entre os miócitos de uma fibra cardíaca (junções tipo desmossomos e zônula adherens que oferecem grande resistência à tração e se opõem à separação dos mesmos durante a contração), como também o acoplamento elétrico e metabólico entre miócitos (junções tipo “gap”, de baixa resistência elétrica, caracterizadas pela presença de canais, as conexinas, em exata oposição a cada lado da membrana plasmática, as quais permitem a troca de íons e ATP entre miócitos vizinhos e oferecem o substrato anômico para que o miocárdio comporte-se como um sincício funcional).

Os **miócitos** são células cilíndricas envoltas pela membrana plasmática, o **sarcolema** (Figura 26.1B), que contém o citoplasma, o núcleo, várias organelas essenciais como os lisossomos, o retículo sarcoplasmático, as mitocôndrias, e são constituídos por grande quantidade de miofibrilas contráteis (actina e miosina). A actina e a miosina ocupam cerca de 50% do volume do miócito, enquanto as mitocôndrias, necessárias à geração de energia metabólica para a contração, representam cerca de 1/4 a 1/3 do volume celular. Algumas características estruturais importantes para a função do miocárdio merecem destaque: (1) o sarcolema apresenta, a espaços regulares, invaginações para o interior do miócito – os chamados **túbulos T** (Figura 26.1B) – que aumentam consideravelmente a superfície celular, possibilitando contato direto entre as inúmeras miofibrilas e o meio extracelular; (2) o **retículo sarcoplasmático**, formado por uma extensa e abundante rede de dutos intracelulares que se distribuem longitudinalmente entre as miofibrilas, apresentando estreita aposição com os túbulos T, regiões em que se situam as **cisternas** (formações vesiculares do

próprio retículo, apostas ao sarcolema, Figura 26.1B). O retículo sarcoplasmático, com seu denso sistema tubular e cisterna é fundamental para o armazenamento do Ca^{2+} intracelular e tem papel importante nos mecanismos de ativação da contração e relaxamento; (3) as miofibrilas contráteis, arranjadas em filamentos finos e grossos, encontram-se simétrica e regularmente distribuídas no **sarcômero**, que é limitado por duas linhas Z (Figura 26.1C, detalhes em 26.1D). Os filamentos finos, constituídos por cadeias fibrilares de actina e contendo duas outras proteínas, **tropomiosina** e **tropomiosina**, fixam-se lado a lado às linhas Z. Os filamentos grossos são constituídos por associações de moléculas de miosina, cujas regiões globulares ("cabeças" ou "pontes") projetam-se em direção aos filamentos finos

e também são ancoradas nas linhas Z através da **titina**, um filamento de conexão (Figura 26.1D).

O **sarcômero** constitui-se na unidade estrutural e funcional da contração. Várias são as teorias (morfológicas, bioquímicas, funcionais) para explicar o mecanismo de contração. Pressupõe-se que sempre que a concentração de Ca^{2+} livre no citoplasma se eleve (10^{-7} M na diástole para 10^{-5} M na sístole), o Ca^{2+} **liga-se à tropomiosina**, mudando a conformação espacial da **tropomiosina**, o que descobre os sítios da actina reativos às pontes de miosina. Em presença de Ca^{2+} e ATP (este ligado à região globular ou "ponte" da miosina, que possui atividade ATPásica) é desencadeado o ciclo contração/relaxamento (vide esquema ilustrativo na Figura 26.2A). A clivagem do ATP em ADP+Pi induz a formação do composto actina-miosina+ADP+Pi, responsável pela contração: a liberação do ADP e Pi produz o movimento das pontes formadas entre actina e miosina, o que aproxima as linhas Z, determinando o encurtamento do sarcômero (Figura 26.2B e C). Por sua vez, a adição de nova molécula de ATP desfaz a ligação entre actina e miosina, possibilitando que todo o ciclo, que dura apenas poucos milissegundos, se repita (Figura 26.2A). A um dado momento, algumas cabeças de miosina estão fletidas ou se fletindo, outras estão estendidas ou se estendendo, algumas ligadas, outras desligadas da actina. Ciclos de formação do complexo actino-miosina, movimentação da ponte e dissociação da ligação entre actina e miosina repetem-se sucessivamente enquanto a concentração de Ca^{2+} citoplasmático permanecer elevada, mas cessam por completo, induzindo o relaxamento do sarcômero (Figura 26.2C), assim que a concentração intracelular de Ca^{2+} voltar aos valores basais observados na diástole. É interessante notar que os sarcômeros encontram-se ordenadamente arranjados ao longo das fibras cardíacas (Figura 26.1) determinando, durante a contração, encurtamento de todo o músculo cardíaco, com conseqüente ejeção do sangue pelo coração. Durante o relaxamento diastólico, a volta às dimensões basais propicia novo enchimento das câmaras cardíacas, possibilitando ao coração a ejeção subsequente, quando todo o ciclo contração/relaxamento se repete.

ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO NO MÚSCULO CARDÍACO: O PAPEL DO Ca^{2+}

Desde os experimentos pioneiros de Ringer em 1882, sabe-se que a **contração cardíaca depende do íon Ca^{2+}** . No músculo cardíaco a concentração extracelular de Ca^{2+} é de aproximadamente 2,5 mM, a qual é centenas de vezes mais elevada que a concentração necessária para desencadear a contração. No miocárdio em repouso, no entanto, o Ca^{2+} intracelular encontra-se armazenado no retículo sarcoplasmático, sendo a concentração citoplasmática bastante baixa ($<10^{-7}$ M durante a diástole) e insuficiente para desencadear o processo contrátil. Conforme ilustrado na Figura 26.3A, o evento-chave, responsável não só pelo acoplamento excitação-contração mas pelo início do evento contrátil do miocárdio, é o aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} . Durante a excitação do miócito, quando a voltagem de membrana atinge ~ 0 mV (atividade elétrica do miocárdio, no traçado A na Figura 26.3A), os canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes (tipo L) abrem-se, permitindo influxo de Ca^{2+} dependente para o

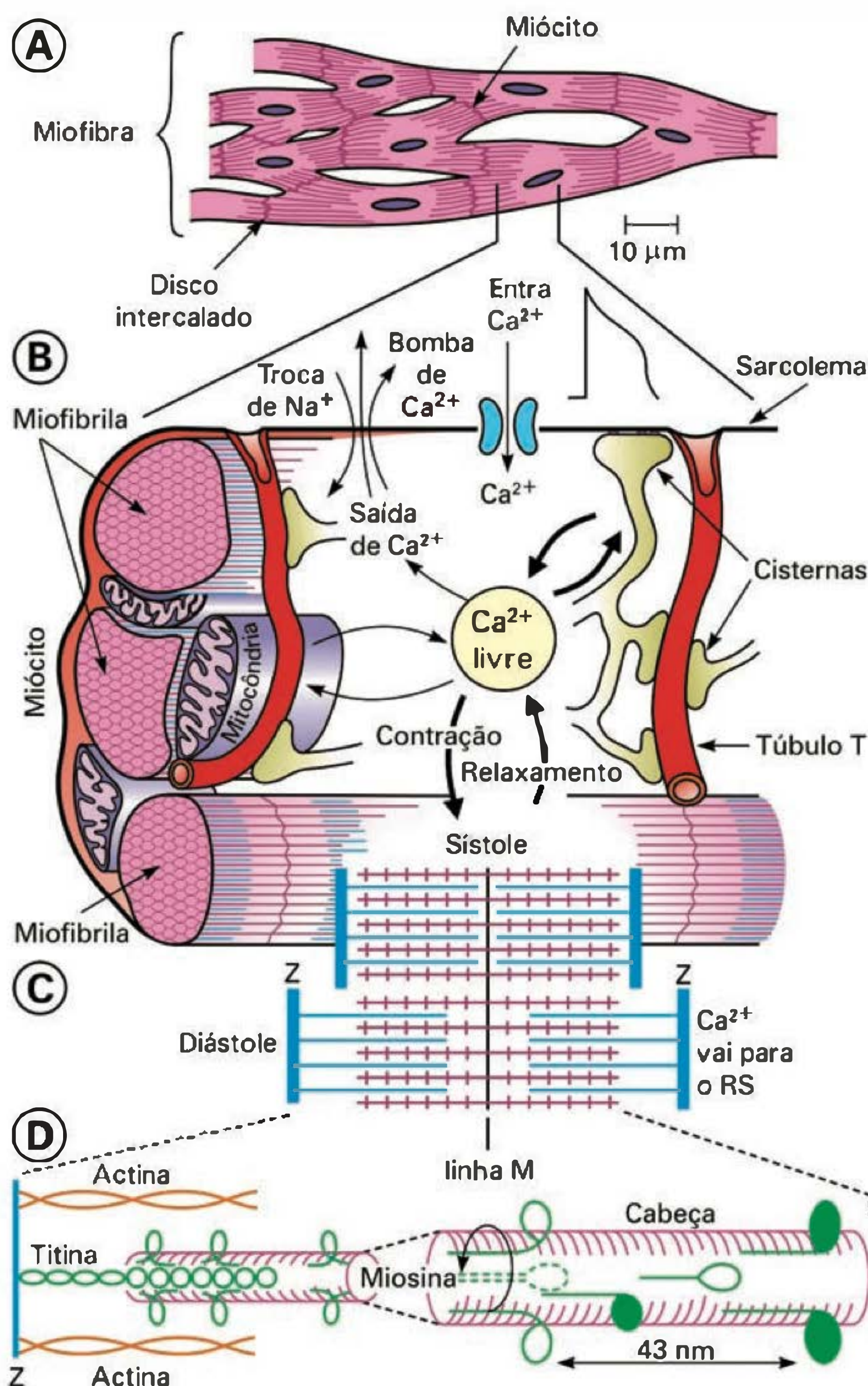


Fig. 26.1 Esquema do miocárdio mostrando detalhes da fibra cardíaca (A), da estrutura do miócito (B), do arranjo dos sarcômeros nas miofibrilas com diferentes graus de sobreposição dos filamentos finos e grossos como observado na sístole e diástole (C) e detalhes da disposição e ancoramento dos filamentos de actina, da miosina com suas cabeças globulares e da titina em um sarcômero (D). RS = retículo sarcoplasmático. (Modificado de Opie, 2001, com permissão.)

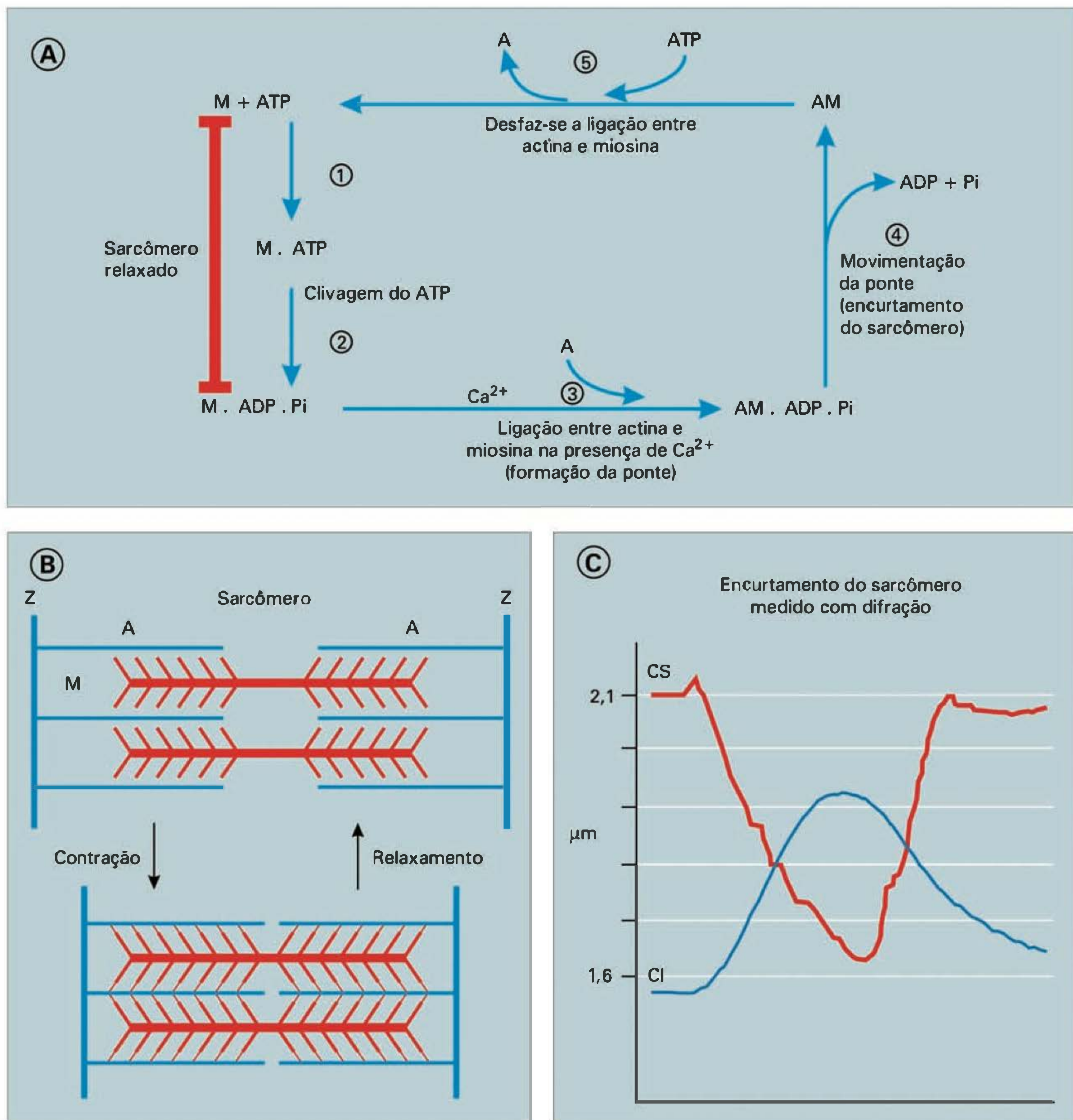


Fig. 26.2 (A) Esquema simplificado do ciclo contração-relaxamento e das reações bioquímicas que ocorrem. A, actina; M, miosina; AM, complexo actina-miosina. (1) representa a combinação entre M e ATP, seguida da desfosforilação do ATP (cujos derivados permanecem presos à M), sem liberação de energia (2). Sob a ação do Ca^{2+} que se liga à troponina C (3), ocorre a ligação A-M com formação de pontes cruzadas e movimentação da cabeça de M e a liberação do ADP e Pi (4). Nesta fase há liberação de energia necessária ao encurtamento do sarcômero. Em presença de ATP (5) o complexo A-M se desfaz, podendo ser iniciado novo ciclo. (B) Esquema simplificado do sarcômero mostrando a ocorrência da contração (com a formação de pontes entre actina e miosina e o conseqüente deslizamento), seguida do relaxamento. (C) Registro fotográfico do encurtamento do sarcômero medido através da difração de raios laser. CS = comprimento do sarcômero; CI = contração isométrica. (Modificado de Vassallo e Stefanon, 1999.)

interior da célula. Os íons Ca^{2+} agem em receptores de rianodina acoplados a outros canais de Ca^{2+} , localizados nas cisternas do retículo sarcoplasmático (em estreita oposição à membrana e túbulos T, vide Figura 26.1), promovendo a liberação de grandes quantidades de Ca^{2+} para

o citoplasma, cuja concentração atinge níveis de $\sim 10^{-5}$ M, necessários ao desencadeamento do processo contrátil. A “liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+} ”, como ficou conhecido este mecanismo, determina um transiente de $[\text{Ca}^{2+}]$ (traçado C na Figura 26.3A) que aparece poucos milisse-

gundos após a fase de despolarização rápida, atinge seu pico rapidamente e apresenta um decaimento mais demorado. A disponibilidade de Ca^{2+} no citoplasma, como já descrito na seção anterior, desencadeia e mantém a interação entre actina e miosina, promovendo o aumento da força desenvolvida e o conseqüente encurtamento do sarcômero, conforme ilustrado no traçado F da Figura 26.3A. A contração é terminada pelo seqüestro ativo de Ca^{2+} por bombas localizadas no retículo sarcoplasmático (denominadas **SERCA** ou **Ca^{2+} ATPase do retículo sarcoplasmático**), coadjuvado pela saída de Ca^{2+} do intra- para o extracelular (**bombas de Ca^{2+} , trocadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ no sarcolema**), os quais reduzem os níveis citoplasmáticos de Ca^{2+} livre para valores observados na diástole, promovendo o relaxamento.

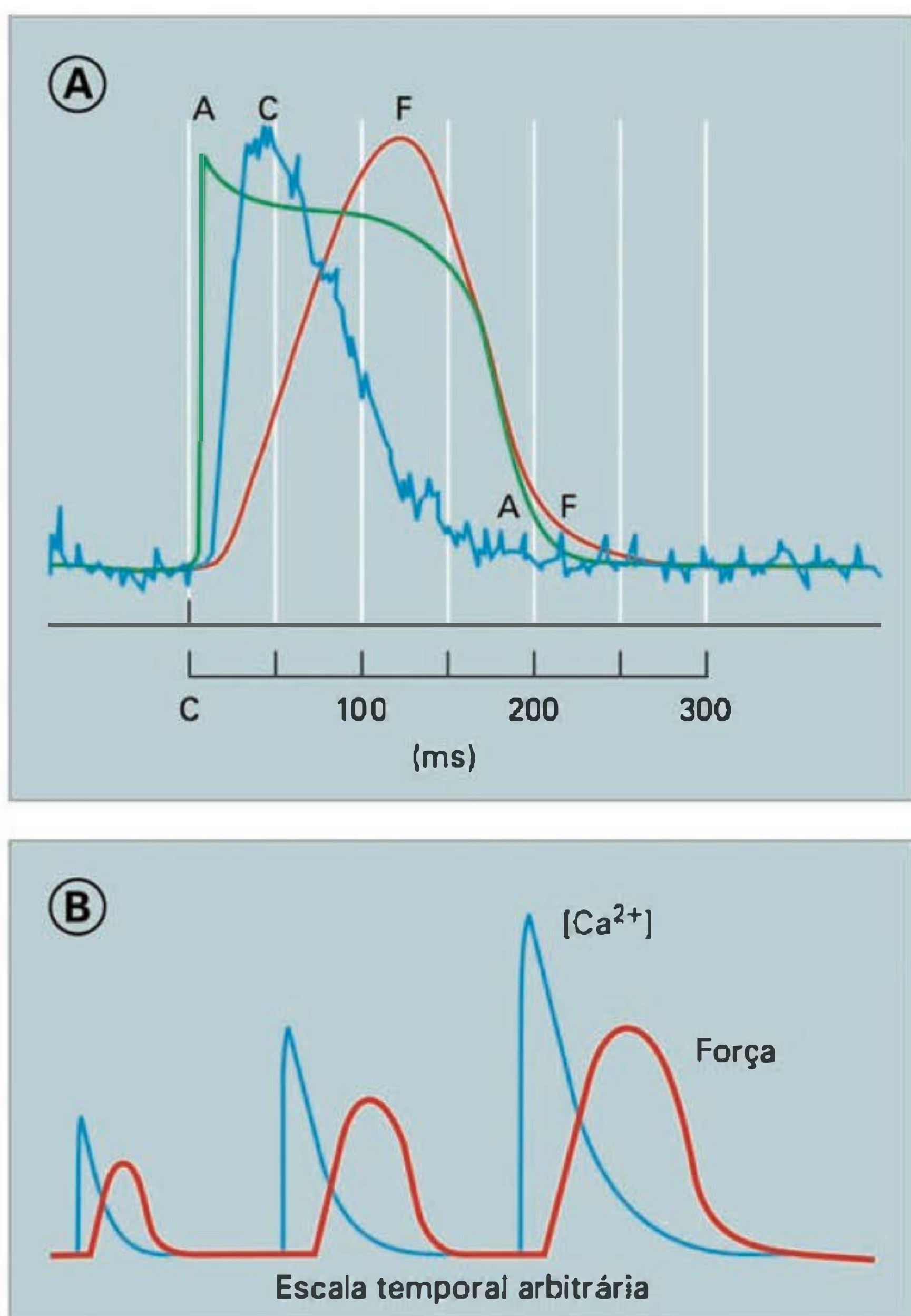


Fig. 26.3 (A) Seqüência temporal de eventos que ocorrem durante o acoplamento excitação-contracção no miocárdio. (A) representa o potencial de ação da membrana, (C) representa o transiente de Ca^{2+} livre, conforme quantificado pela fotoproteína aequorina e (F) representa a força desenvolvida durante contração isométrica. Observe que o aumento transiente de Ca^{2+} aparece após a despolarização da membrana e precede o início do desenvolvimento de força; por sua vez, o declínio da concentração de Ca^{2+} livre precede o relaxamento do miocárdio. (B) Traçados representando incrementos de Ca^{2+} citoplasmático durante sístoles sucessivas, os quais são acompanhados de aumentos proporcionais da força contrátil. (A, modificado de Aker, 1990; B, modificado de Cingolani, 2004.)

Duas particularidades do acoplamento excitação-contracção, que se refletem diretamente no funcionamento ideal do músculo cardíaco, devem ser ressaltadas: (1) a magnitude da força contrátil desenvolvida está na dependência direta da concentração de Ca^{2+} atingida durante a sístole, uma vez que aumentos gradativos do Ca^{2+} citoplasmático determinam elevações proporcionais da força de contracção (Figura 26.3B); (2) a atividade contrátil do miocárdio (pico máximo na fase final do platô de despolarização (vide Figura 26.3A) desenvolve-se na mesma escala de tempo que sua atividade elétrica, de forma que, quando a célula se torna novamente excitável, ela já se encontra praticamente relaxada e a nova excitação poderá ser acompanhada de sístole precoce, mas nunca de somação temporal e tetania do miocárdio.

MECANISMOS INTRÍNSECOS DE REGULAÇÃO DA FORÇA DE CONTRAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Além de não apresentar somação temporal, o músculo cardíaco também não apresenta somação espacial de contracções. Agindo como um sincício funcional, todas as células do miocárdio atrial e ventricular são ativadas e se contraem em resposta à despolarização de apenas uma delas. Fica a questão: Como o músculo cardíaco é capaz de regular sua força de contracção? Na realidade, são dois os mecanismos que permitem o ajuste batimento a batimento da força contrátil do miocárdio (**inotropismo cardíaco**), adaptando-a à situação momentânea. Um dos mecanismos é exatamente a capacidade do miocárdio em alterar a disponibilidade de Ca^{2+} , citado no parágrafo anterior; outro é a capacidade do coração em alterar o tamanho inicial do sarcômero (em função do maior ou menor enchimento das câmaras que ocorre durante a diástole), o qual condiciona a tensão a ser desenvolvida na contracção subsequente. A seguir é discutido o funcionamento desses dois mecanismos, que são de importância crucial para o bom desempenho cardíaco.

Para explicar a importância do **tamanho do sarcômero** na determinação da força contrátil, é apresentado na Figura 26.4A e B um diagrama esquemático do sarcômero com seus filamentos de actina e miosina e pontes cruzadas a diferentes distensões (indicadas pelo espaçamento entre as linhas Z), bem como a tensão contrátil desenvolvida frente à estimulação do músculo naquela situação. Em distensão máxima, quando o tamanho do sarcômero é de $3,65 \mu\text{m}$, não há sobreposição dos filamentos de actina e miosina, o que impede a formação de pontes cruzadas, e a estimulação nesta situação (indicada pelo número 1 na Figura 26.4A e B) não produz tensão e/ou encurtamento. Com o comprimento do sarcômero entre $2,20$ e $2,25 \mu\text{m}$ (observe que a parte central da miosina não apresenta pontes, daí a similaridade entre as duas situações) em $2,05 \mu\text{m}$, forma-se um número máximo de pontes cruzadas, entre actina e miosina, o que resulta em tensão e encurtamento máximos quando da estimulação (pontos indicados pelos números 2 e 3 na Figura 26.4B). Reduções adicionais do tamanho do sarcômero não reduzem o número de pontes cruzadas, mas causam sobreposição das pontes de miosina com a actina do hemisarcômero oposto, o que determina redução parcial da força

contrátil desenvolvida durante a contração (nos números 4 e 5, Figura 26.4A e B).

A capacidade do coração em variar a força de contração em função do comprimento atingido na diástole pelos miócitos e/ou fibra cardíaca (o qual reflete a disposição

relativa dos miofilamentos no sarcômero, conforme ilustrado na Figura 26.4A) é uma propriedade fundamental do músculo cardíaco também conhecida como **mecanismo de Frank-Starling** ou **lei do coração de Starling**. A Figura 26.4C ilustra a lei de Starling para coração intacto, a qual

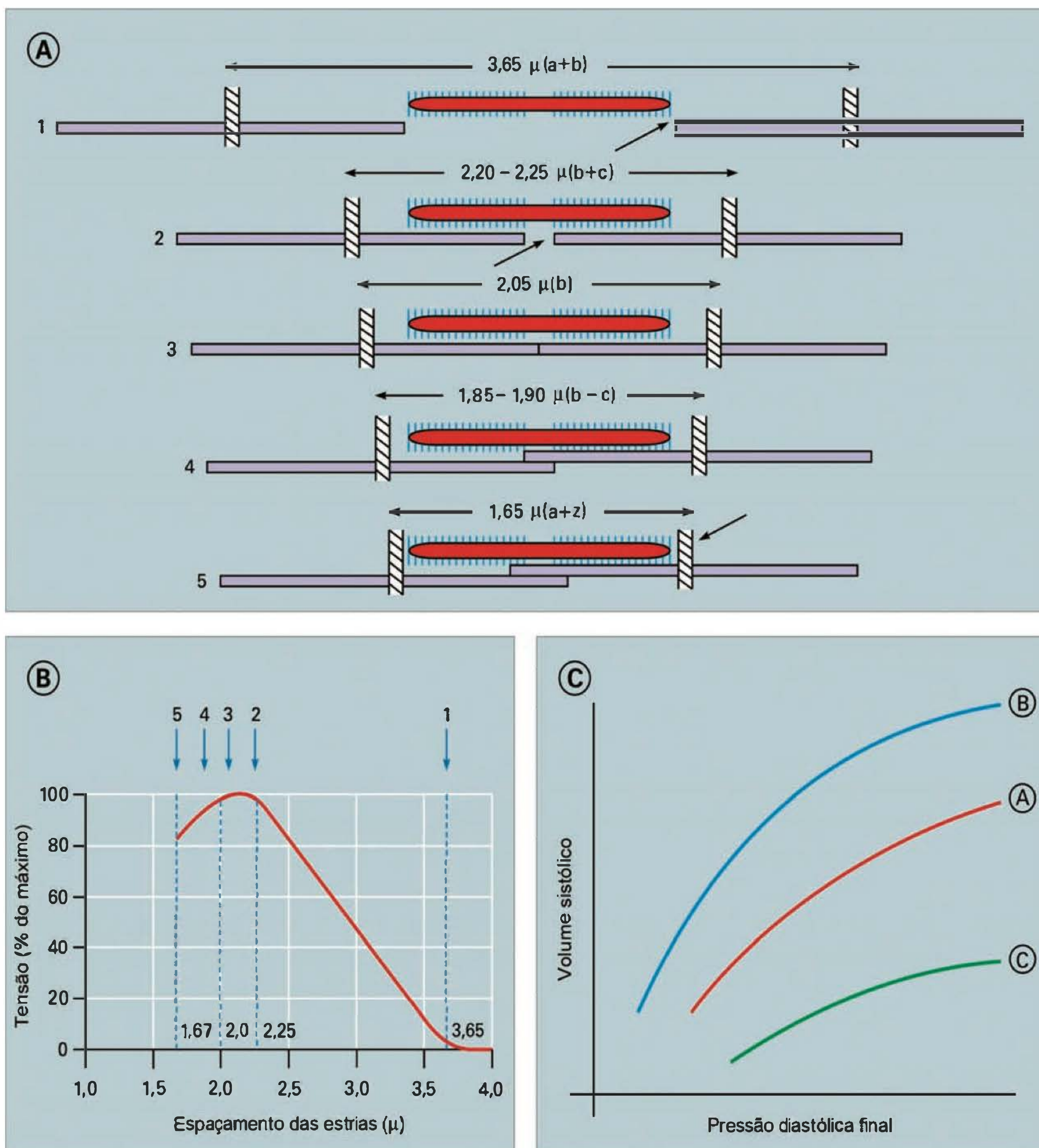


Fig. 26.4 (A) Diagrama esquemático dos filamentos de actina e de miosina com suas pontes cruzadas em diferentes distensões iniciais representadas pelos números 1 a 5. (B) Desenvolvimento de força em função do comprimento inicial do sarcômero mostrado em A. (C) Representação da lei de Starling para o coração intacto. As curvas representam a função ventricular durante variações da pressão diastólica final do ventrículo em três situações distintas: A = situação controle; B = estado inotrópico aumentado ou pós-carga diminuída; C = estado inotrópico diminuído ou pós-carga aumentada. (A e B, modificados de Gordon et al., 1966; C, modificado de Cingolani, 2004.)

determina, batimento a batimento, aumento da força de contração, com conseqüente aumento do volume sistólico ejetado pelos ventrículos, sempre que o enchimento cardíaco ou pré-carga (indicados na Figura 26.4C pela pressão diastólica final dos ventrículos) aumentar. Ou, seja, controlando sua força contrátil dentro de uma larga escala, o coração tem a capacidade de regular a tensão desenvolvida e o próprio débito cardíaco de acordo com as necessidades e condições momentâneas. Deve-se ressaltar que a lei de Starling é válida para qualquer estado inotrópico do coração: basal ou controle (situação A), inotropismo aumentado ou pós-carga diminuída (representados na situação B) e inotropismo diminuído ou pós-carga aumentada (ilustrados na situação C).

A importância da disponibilidade de Ca^{2+} como fator condicionante da intensidade da contração é mais ou menos implícita, uma vez que este íon é o fator limitante da contração. Realmente, variação na disponibilidade de Ca^{2+} é um importante mecanismo inotrópico de que o coração dispõe para regular sua contratilidade, sendo freqüentemente ativado durante estimulação simpática, aumento das catecolaminas circulantes e mesmo durante administração de digitálicos. Os mecanismos moleculares que condicionam o aumento da força contrátil pela maior disponibilidade de Ca^{2+} não estão, no entanto, suficientemente esclarecidos. Sugeriu-se, recentemente, que a concentração de Ca^{2+} poderia funcionar como um conector *on/off* a regular o número total de pontes cruzadas que estariam se formando durante a ativação do fenômeno contrátil. De acordo com esta proposição, a maior força desenvolvida em resposta à elevação da concentração de Ca^{2+} seria devida ao recrutamento adicional de pontes cruzadas. Hipóteses alternativas e/ou complementares a explicar o aumento da força contrátil pelo Ca^{2+} envolvem uma resposta mais intensa e mais rápida da troponina C ao íon Ca^{2+} , alteração da resposta da miosina ATPase ao Ca^{2+} , alteração na quantidade de fosforilação da miosina de cadeia leve e um mecanismo de auto-ativação pelo qual o complexo actina-miosina *per se* facilitaria a formação de novas pontes cruzadas ao seu redor.

A Figura 26.5A ilustra os efeitos do aumento da concentração extracelular de Ca^{2+} sobre a tensão desenvolvida durante contração isométrica obtida em diferentes comprimentos iniciais da fibra cardíaca. São apresentadas a tensão de repouso (tensão basal da fibra antes da estimulação), a tensão total medida durante a contração e a tensão ativa (tensão total menos tensão de repouso) desenvolvidas. Como já demonstrado anteriormente, aumentos no comprimento inicial do músculo determinam, dentro de uma faixa funcional, aumentos proporcionais nas tensões de repouso e total e, portanto, na tensão ativa desenvolvida durante a contração (**Starling**). No entanto, se este mesmo experimento for repetido em presença de uma intervenção inotrópica (no caso, aumento da concentração de Ca^{2+} de 2,0 para 5,0 mM), a taxa de desenvolvimento de força e a tensão máxima aumentam consideravelmente. É importante ressaltar que intervenções inotrópicas não alteram a tensão de repouso do músculo cardíaco, uma expressão da complacência ou distensibilidade diastólica, mas apenas a tensão ativa desenvolvida (Figura 26.5A).

Outro fato que merece destaque é a inter-relação complexa e de dependência que existe entre o fator anatômico (ótima sobreposição entre actina e miosina) e o regulatório por excelência (disponibilidade de Ca^{2+}) na modulação da contratilidade miocárdica. A distensão do sarcômero, além de melhorar a sobreposição dos filamentos de actina e miosina, também aumenta a **sensibilidade das miofibrilas contráteis ao Ca^{2+} citoplasmático**, ou seja, o efeito inotrópico induzido por uma concentração fixa de Ca^{2+} é proporcionalmente maior quanto maior for o comprimento inicial da fibra cardíaca. O mecanismo desta sensibilização seria desencadeado pela redução do espaçamento entre os filamentos finos e grossos conseqüente à distensão, o que facilitaria a interação actina-miosina e as reações bioquímicas desencadeadas por ela. Este efeito pode ser melhor entendido através da Figura 26.5B, que reproduz o aumento da força desenvolvida em função do comprimento inicial do sarcômero, durante aumentos progressivos da concentração extracelular de Ca^{2+} . A cada aumento do Ca^{2+} (efeito inotrópico positivo), há o deslocamento da relação força-comprimento para valores mais elevados, determinando, na realidade, toda uma família de curvas (linhas finas), uma para cada concentração de Ca^{2+} . Frente a estes resultados sugeriu-se, para qualquer concentração de Ca^{2+} livre, que se a distensão no comprimento diastólico da fibra (seta a na Figura 26.5B) aumenta a força por aumentar a formação de pontes cruzadas ela também aproxima actina da miosina, facilitando a formação de maior número de sítios de interação e potencializando a ação do Ca^{2+} de forma a determinar maior força que a esperada apenas pela simples sobreposição dos filamentos (seta b da mesma figura). Em outras palavras, a ativação dependente da distensão propiciaria condições estruturais para que o sarcômero melhorasse seu desempenho, deslocando a relação momentânea força-comprimento para a curva superior e assim sucessivamente, conforme fosse aumentando o comprimento do sarcômero dentro da faixa funcional de variação (vide a relação força-comprimento resultante, identificada pelos pontos interconectados pela linha mais espessa na Figura 26.5B). Outra possível explicação para este efeito seria a alteração da cinética de interação entre o Ca^{2+} e seu sítio de ligação, a troponina C (Figura 26.5C) induzida pela distensão. Argumentos a favor desta hipótese precisavam demonstrar que a distensão facilitava a ligação do Ca^{2+} às proteínas contráteis, e que este evento, independentemente do comprimento inicial, traduzia-se em aumento da tensão desenvolvida. Medidas da força de contração em função do aumento da concentração de Ca^{2+} ligada à troponina C, realizadas em fibras cardíacas desprovidas da membrana externa (*skinned fiber*), demonstraram haver aumento marcante da força desenvolvida, que foi proporcional à quantidade de Ca^{2+} ligado, além de a curva obtida reproduzir, com boa aproximação, a relação força-comprimento proposta (compare a curva representando o efeito de Ca^{2+} na Figura 26.5C com aquela identificada por pontos na Figura 26.5C). A partir desses dados postulou-se que quando a preparação fosse distendida (linha tracejada na Figura 26.5C) haveria, para um mesmo número de íons Ca^{2+} ligados à troponina C, maior desenvolvimento de força. Trata-se de uma hipótese atrativa que aguarda confirmação experimental.

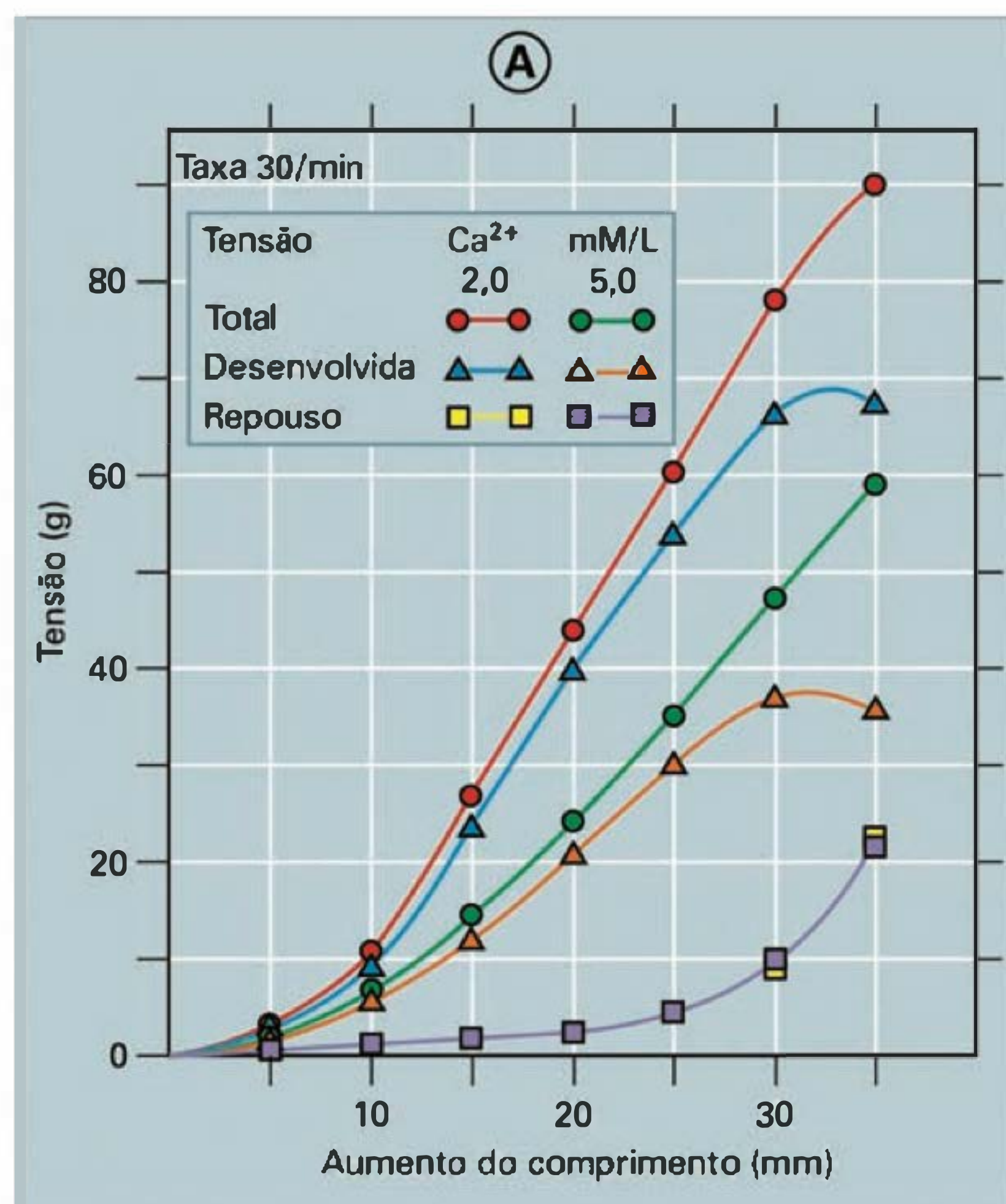
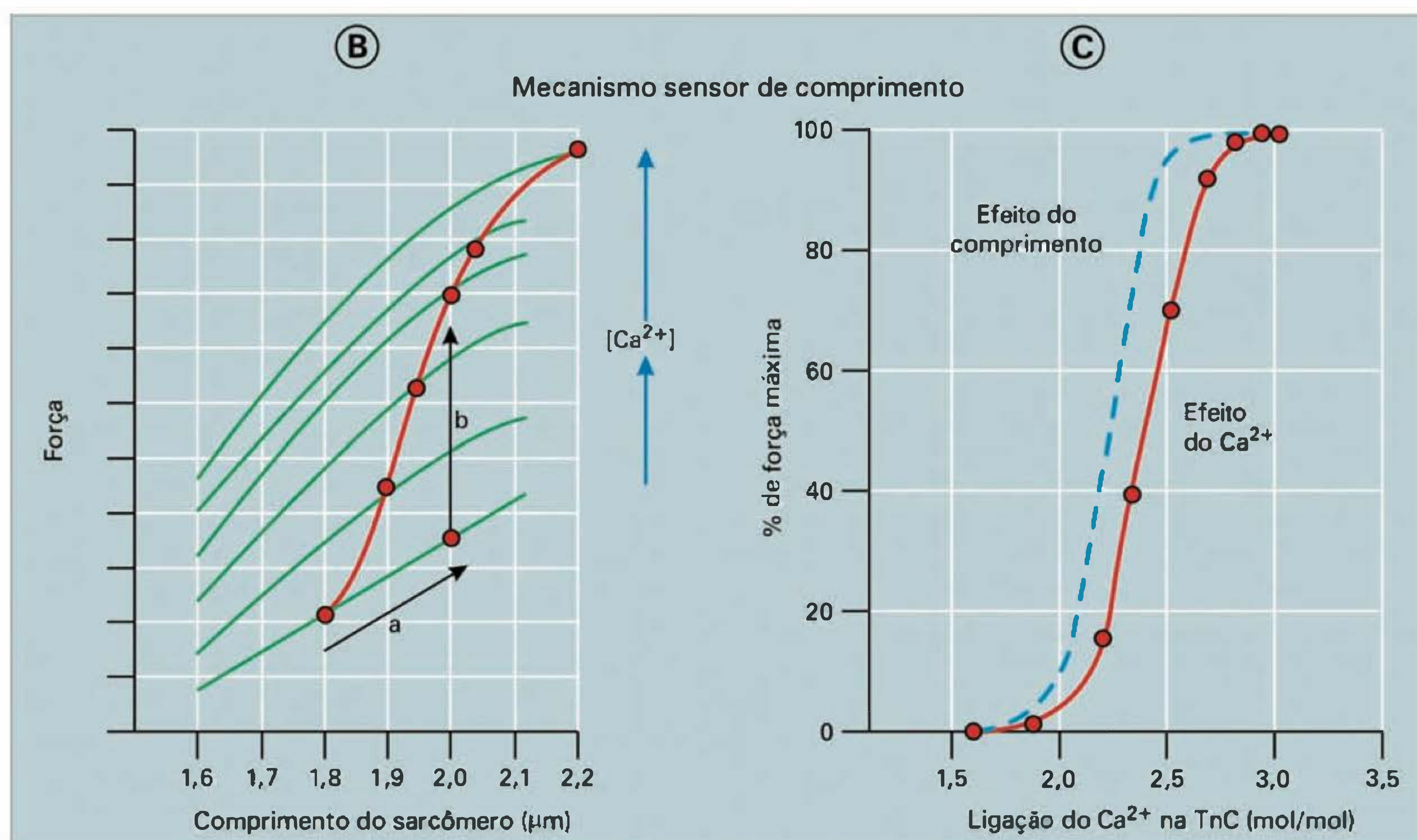


Fig. 26.5 (A) Efeitos do aumento da concentração de Ca^{2+} sobre a tensão desenvolvida durante contrações isométricas obtidas em diferentes comprimentos iniciais do músculo papilar de gato. São apresentadas as tensões de repouso, total e ativa (total menos repouso), obtidas quando o músculo foi perfundido com Ca^{2+} a 2,0 (situação controle) e a 5,0 mM (situação experimental). (B) Variação da força contrátil em função do comprimento do sarcômero analisada em diferentes concentrações de Ca^{2+} , sugerindo uma interação entre ambos os fatores. (C) Efeitos da variação da concentração de Ca^{2+} ligada à troponina C sobre o desenvolvimento de força no sarcômero desprovido da membrana externa ("skinned fiber"). (A, modificado de Braunwald, Sonnenblick e Ross, 1992; B, modificado de Fuchs, 1995; C, modificado de Solaro, 1994.)



Quadro 26.1 Casos clínicos

Exemplo clínico: Insuficiência cardíaca

Diversas patologias como hipertensão, placas de ateroma nas coronárias, miocardiopatias, podem levar à insuficiência cardíaca. A insuficiência cardíaca é uma doença relativamente comum do sistema circulatório, na qual o coração apresenta nítida diminuição da contratilidade ventricular, com diminuição do débito sistólico e acentuada redução do débito cardíaco. Muitas vezes o coração insuficiente apresenta-se dilatado. Há, ainda, na insuficiência cardíaca, retenção de fluido, edema periférico e pressão venosa elevada. A insuficiência cardíaca é geralmente tratada com diuréticos (para reduzir o volume extracelular, o edema e a pressão venosa, reduzindo o retorno venoso ao coração e o enchimento cardíaco) associados a digitálicos (para aumentar a concentração de Ca^{2+} intracelular no miócito, aumentando sua força contrátil de forma a compensar a contratilidade reduzida). Casos avançados de insuficiência cardíaca apresentam prognóstico ruim, sendo muitas vezes encaminhados para transplante cardíaco.

Exemplo funcional: Ajustes ao exercício dinâmico

O coração responde ao exercício dinâmico com aumentos da frequência e contratilidade cardíacas (estimulação do simpático), as quais determinam marcante elevação do débito cardíaco. Há, ainda, durante o exercício, grande aumento do retorno venoso ao coração, o que deveria facilitar o enchimento das câmaras cardí-

acas, aumentar a pressão diastólica final e distender os ventrículos, potencializando a força contrátil do miocárdio pelo mecanismo de Frank-Starling. Observa-se, no entanto, durante o exercício, ligeira queda do volume diastólico final. Isto, no entanto, não exclui a participação do mecanismo de Frank-Starling na gênese da resposta contrátil do miocárdio durante o exercício. Pelo contrário, o aumento do volume diastólico final durante o exercício é mascarado pelo aumento da atividade simpática e taquicardia, os quais determinam maior esvaziamento dos ventrículos (na sístole anterior) e enchimento mais rápido, ambos contribuindo para a redução do volume diastólico final, mesmo frente à pré-carga aumentada. Em animais desnervados ou com bloqueio β -adrenérgico, o exercício não é acompanhado de redução, mas de elevação do volume diastólico final. Investigações sobre a proporção em que o mecanismo de Frank-Starling é utilizado durante o exercício intenso revelou aumentos marcantes da contratilidade e frequência cardíacas, aumento de cerca de 50% do volume sistólico e de quatro a cinco vezes do débito cardíaco, mas elevações moderadas do volume e pressão diastólicos finais. Estes valores eram, inclusive, muito maiores quando o exercício era realizado por portadores de marca-passo (frequência cardíaca constante), mais uma vez indicando que a taquicardia mascara a distensão da fibra cardíaca e a contribuição do mecanismo de Frank-Starling ao aumento da contratilidade.

O CONTROLE DA CONCENTRAÇÃO DO Ca^{2+} CITOPASMÁTICO: MECANISMOS ENVOLVIDOS

Conforme sugerido nos parágrafos anteriores, a concentração citoplasmática de Ca^{2+} é o principal determinante da contração ou relaxamento do miocárdio e desempenha papel crucial em acoplar temporal e espacialmente o processo contrátil à atividade elétrica do coração. Desta forma, o controle adequado da função contrátil depende diretamente do controle estreito dos mecanismos de entrada e saída do Ca^{2+} no citoplasma, bem como da concentração de Ca^{2+} livre neste. A seguir são apresentados os vários mecanismos que regulam a disponibilidade de Ca^{2+} intracelular, bem como os efeitos que determinam (vide identificação alfanumérica dos mesmos na Figura 26.6):

- **influxo de Ca^{2+} por canais voltagem-sensíveis (tipo L) ou operados por receptor (1a e 1b).** A entrada de Ca^{2+} do interstício para o intracelular constitui-se em corrente lenta de Ca^{2+} determinada pelo gradiente eletroquímico quando da abertura dos canais por despolarização do sarcolema e/ou ligação de agonistas a seus receptores de membrana.

- **influxo de Ca^{2+} por canais ligados ao receptor de rianodina (2).** É uma grande corrente do retículo sarcoplasmático para o citoplasma que é desencadeada pela ação do próprio íon Ca^{2+} em receptores de rianodina acoplados a canais de Ca^{2+} na membrana do retículo. Constitui-se no principal mecanismo responsável pela elevação do conteúdo intracelular de Ca^{2+} dos valores basais (diástole) aos sistólicos.

- **bombas Ca^{2+} ATPase no retículo sarcoplasmático (SERCA) e sarcolema (3a e 3b).** Determinam correntes

de saída de Ca^{2+} do citoplasma dependentes de ATP. São mecanismos de seqüestro ativo do Ca^{2+} citoplasmático para o retículo sarcoplasmático, onde é armazenado, ou para o meio extracelular, sendo os principais responsáveis por terminar a contração e induzir o relaxamento do miocárdio.

- **trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (4).** Este mecanismo bidirecional possibilita o movimento de Ca^{2+} através do sarcolema, beneficiando-se do gradiente de Na^+ gerado pela bomba Na^+-K^+ ATPase. O movimento resultante depende das concentrações relativas intra- e extracelulares de Na^+ e Ca^{2+} . Em presença de glicosídeos cardíacos, há inibição da Na^+-K^+ ATPase, com acúmulo intracelular de Na^+ , o qual é trocado por Ca^{2+} , determinando um efeito inotrópico positivo. O trocador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ é também o principal responsável pela correção da corrente de vazamento de Ca^{2+} através do sarcolema.

- **ligantes intracelulares de Ca^{2+} (5).** Várias proteínas intracelulares, como a calmodulina, a miosina de cadeia leve e a própria troponina C, têm a capacidade de se ligar ou desligar do Ca^{2+} livre, tamponando ou aumentando sua concentração intracelular em função das necessidades momentâneas.

- **transporte de Ca^{2+} para ou a partir dos mitocôndrias (6).** Trata-se de mecanismo lento de transporte (trocadores H^+/Na^+ e $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ na membrana mitocondrial) que, em função do conteúdo citoplasmático de Ca^{2+} , transporta o íon para dentro ou para fora das mitocôndrias.

Da ação conjunta dos mecanismos supracitados resulta um controle cíclico e preciso do conteúdo citoplasmático de Ca^{2+} , que garante a eficiência cardíaca na sístole e diástole.

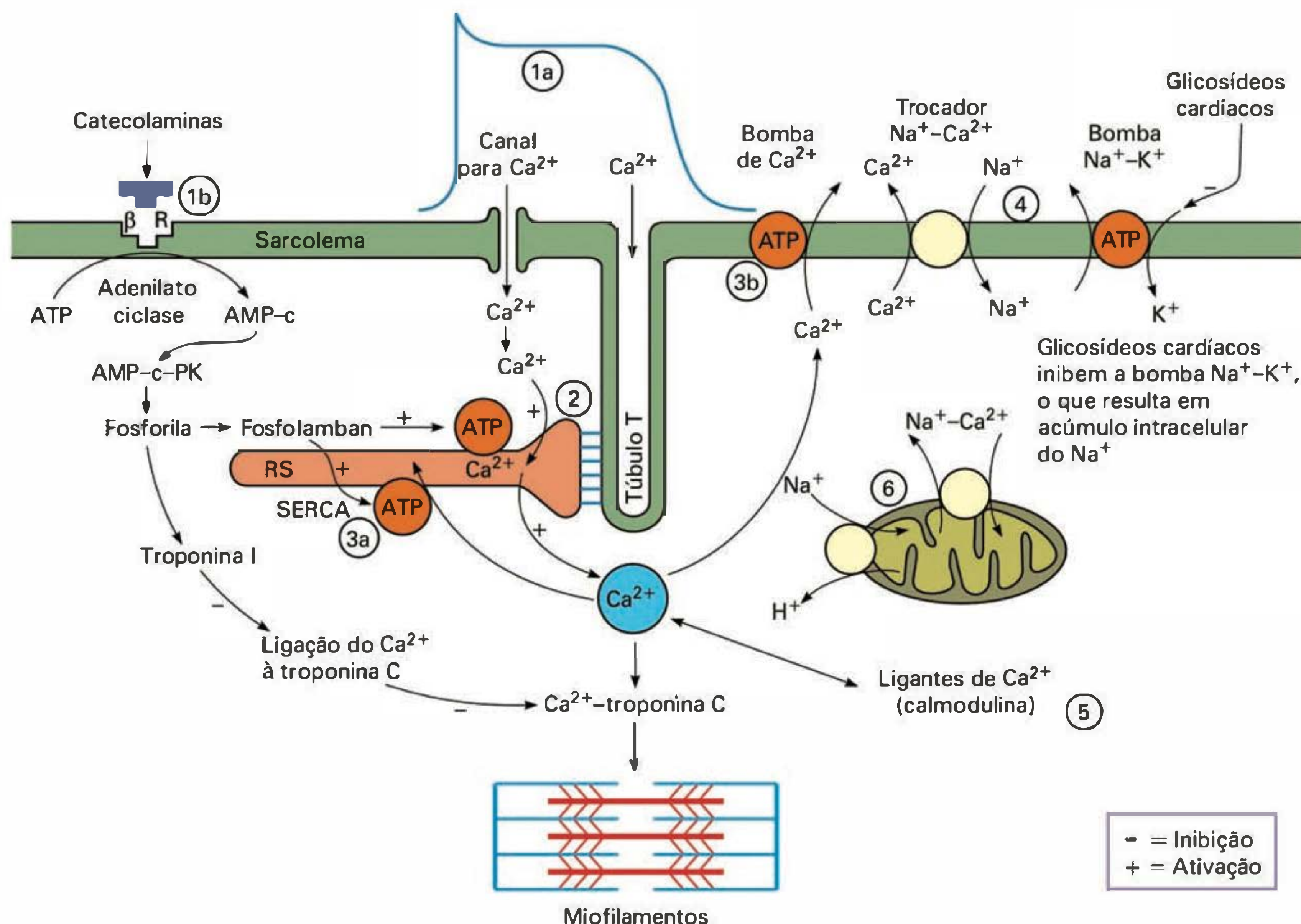


Fig. 26.6 Esquema ilustrando os diferentes mecanismos de que o miocárdio dispõe para regular a concentração intracelular de Ca^{2+} . Veja texto para identificação dos mecanismos (numerados de 1 a 6). RS = retículo sarcoplasmático; SERCA = sarcoplasmic (endoplasmic) reticulum calcium ATPase. (Modificado de Berne, Levy, Koeppen e Stanton, 2004.)

MECANISMOS EXTRÍNSECOS NO CONTROLE DA CONTRATILIDADE E RELAXAMENTO CARDÍACOS

Entre os fatores funcionais que modificam a contratilidade do miocárdio estão a estimulação simpática, hormônios circulantes, além de alterações instantâneas da frequência cardíaca.

O controle neural pelo simpático merece destaque pela prontidão com que este controle se realiza (mecanismo instantâneo de regulação) e pela magnitude da resposta (não só as células de marca-passo e de condução, mas também os miócitos atriais e ventriculares – as chamadas **células de trabalho** – são densamente inervadas pelo simpático). Conforme indicado na Figura 26.7, a noradrenalina liberada pela estimulação simpática interage com os receptores β -adrenérgicos, acoplados ao complexo de proteína G e situados no sarcolema (prioritariamente do subtipo β_1 ; no coração do homem cerca de 20% dos receptores β são do subtipo β_2). A subunidade G_s estimula a adenilato ciclase, induzindo a formação do segundo mensageiro, o AMP cíclico. Este, por sua vez, ativa a proteína quinase A, a qual estimula o metabolismo celular e fosforila canais de Ca^{2+} , aumentando sua probabilidade de abertura e a entrada de Ca^{2+} para o meio intracelular. O Ca^{2+} induz (via receptores de rianodina) a liberação de Ca^{2+} do pool

sarcoplasmático, aumentando marcadamente a concentração intracelular do íon e desencadeando, via troponina C, o mecanismo contrátil. Há, portanto, após a estimulação simpática, intenso aumento da força desenvolvida pelo miócito, conforme indicado pelo número 2 na Figura 26.7. O Ca^{2+} citoplasmático também facilita a degradação do ATP em ADP + P_i , aumentando a velocidade de contração (indicado pelo número 1 na Figura 26.7). O AMP cíclico formado também ativa o **fosfolamban**, uma proteína modulatória situada na membrana do retículo sarcoplasmático, a qual aumenta a taxa de recaptação de Ca^{2+} pela SERCA, aumentando a velocidade de relaxamento do miocárdio (o chamado **efeito lusitrópico**, indicado no item 3 da Figura 26.7). Portanto, a estimulação simpática determina, no miocárdio, importante efeito inotrópico (aumento da força e velocidade de contração), facilitando ainda a velocidade de relaxamento da fibra cardíaca.

Embora a estimulação de receptores muscarínicos no miocárdio pela acetilcolina possa produzir efeito inotrópico negativo, seu efeito sobre a contratilidade cardíaca é desprezível, porque a inervação vagal a miócitos ventriculares é bastante restrita. No coração a inervação vagal restringe-se aos nódulos SA e AV (determinando importantes reduções da frequência cardíaca e da velocidade de condução AV) e aos miócitos atriais, nos quais determina

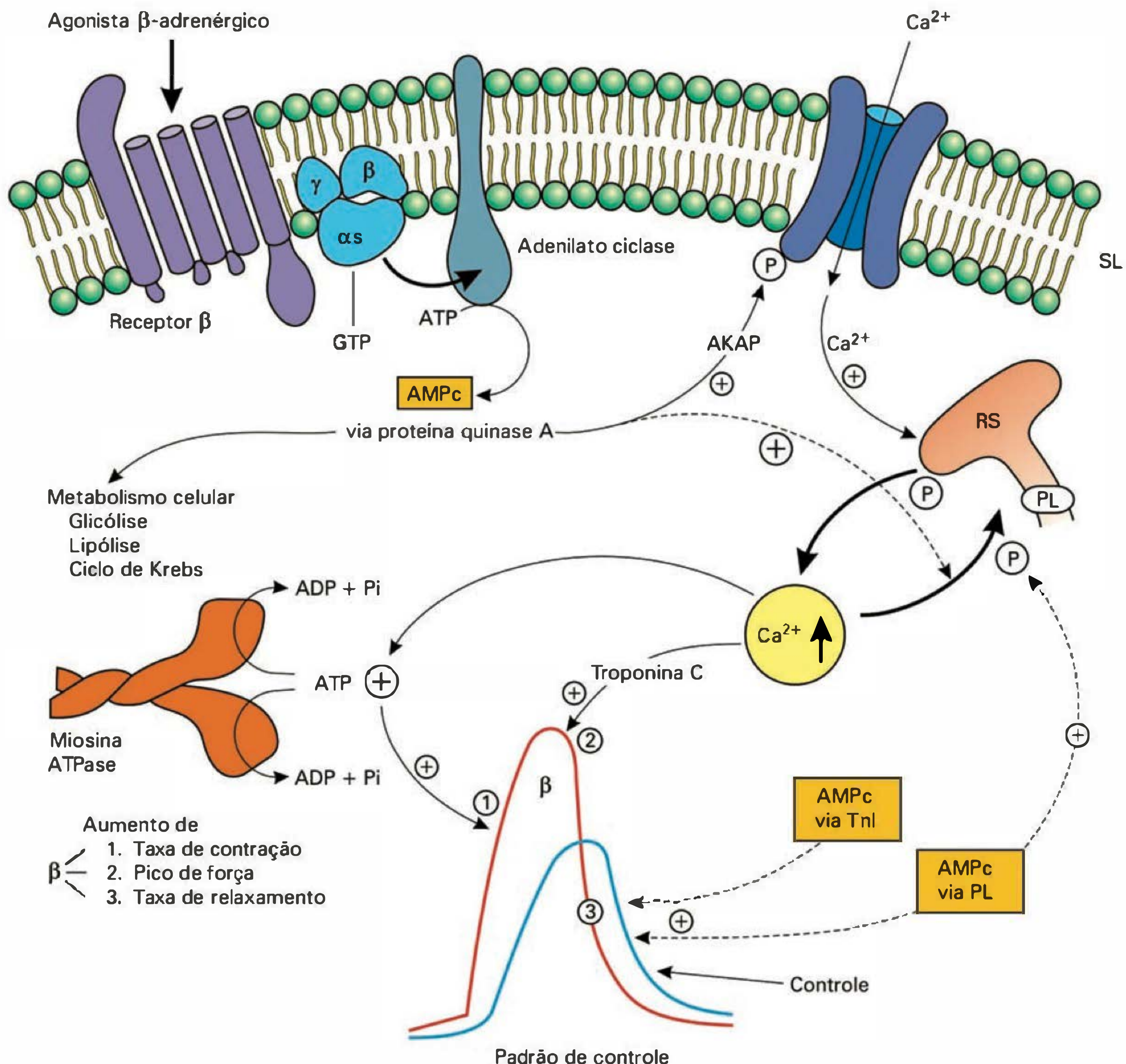


Fig. 26.7 Mecanismos intracelulares envolvidos na modulação β -adrenérgica do inotropismo e lusitropismo cardíacos pelo simpático. Para explicação, vide texto. AKAP = proteínas ancoradoras de quinase A; P = fosforilação; PL = fosfolamban; SL = sarcolema; RS = retículo sarcoplasmático; TnI = troponina I. (Modificado de Opie, 2001.)

efeito inotrópico negativo (aumento de GMP cíclico com redução do influxo de Ca^{2+} , mediado por receptores M_2).

Entre os hormônios circulantes, as **catecolaminas adrenais** são as que têm efeito inotrópico mais importante em termos funcionais. Agem via receptores β -adrenérgicos cardíacos, determinando os mesmos efeitos da estimulação simpática, embora em diferente escala temporal: apresentam maior latência, mas seus efeitos são bem mais prolongados. A importância fisiológica da ação das catecolaminas sobre o controle da contratilidade (e frequência) reside principalmente em situações crônicas como hipovolemia, hipotensão e outras situações de estresse como a insuficiência cardíaca, em que o efeito deve perdurar por várias horas e/ou dias.

Alterações hemodinâmicas, como as que afetam a frequência cardíaca, também podem alterar a força contrátil do coração. É a chamada **relação força-frequência car-**

díaca: aumentos da frequência cardíaca elevam a velocidade e encurtam a duração da contração, aumentando o influxo de Ca^{2+} e reduzindo o tempo para seu seqüestro, o que propicia concentração intracelular aumentada. Este mecanismo, no entanto, é operante apenas num curto espaço de tempo. Durante a fase rápida de aumento da frequência, entra mais Ca^{2+} no miocárdio do que pode ser retirado pelos mecanismos de extrusão, aumentando sua disponibilidade e, conseqüentemente, a força desenvolvida. Alternativamente, reduções da frequência cardíaca resultam em diminuição da força contrátil. Os efeitos contráteis dependentes do aumento de frequência são nítidos na preparação isolada, mas nem sempre aparecem no coração intacto, porque nesta situação o tempo de enchimento ventricular se reduz, diminuindo o volume e as dimensões das câmaras cardíacas; frente à menor distensão inicial da fibra, há menor desenvolvimento de tensão (**mecanismo**

de Frank-Starling). A relação força-freqüência cardíaca também explica o efeito inotrópico positivo observado na potenciação pós-extra-sistólica.

LEITURA ADICIONAL

1. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross Jr J. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: *Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine*. 4th ed., Saunders, 1992, pp. 351-392.
2. Cingolani HE. Mecânica cardíaca: fenômenos sistólicos e diastólicos. In: Cingolani HE, Houssay AB *et al.* (eds.) *Fisiologia Humana de Houssay*. 7.^a ed., Porto Alegre: Artmed, 2004, pp. 290-306.
3. Gibbons WR, Zygmunt AC. Excitation-contraction coupling in the heart. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE (eds.) *The Heart and Cardiovascular System*. 2nd ed., New York: Raven Press, 1991, pp. 1249-1280.
4. Opie LH. Mechanics of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E. (ed.) *Heart Disease: Textbook of Cardiovascular Medicine*. Saunders, 2001, pp. 443-478.
5. Vassallo DV, Stefanon I. Contratilidade miocárdica. In: Aires MM. (ed.) *Fisiologia*. 2.^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, pp. 368-391.

C A P Í T U L O 27

O CORAÇÃO COMO BOMBA — O CICLO CARDÍACO

Oswaldo Ubríaco Lopes

Batimento cardíaco

O coração como bomba

O ciclo cardíaco

Sístole

Diástole

Outros fenômenos ligados ao ciclo cardíaco

Bulhas cardíacas

Pulso

Pressão diastólica

Mecanismo de Frank-Starling

Débito cardíaco

Medida do débito cardíaco

BATIMENTO CARDÍACO

A idéia de ciclo nos remete diretamente a um fenômeno que se repete com certa regularidade, periodicamente. Em termos físicos medimos a frequência em hertz = ciclos.s^{-1} , número de repetições do fenômeno que ocorrem em 1 segundo. Acostumados a frequências altas expressas muitas vezes em quilohertz ou até megahertz (ondas de rádio), não temos a intuição de analisar e dar valor a fenômenos que se dão em baixa frequência. O exemplo mais comum que conhecemos no nosso ambiente doméstico, o da eletricidade, nos chega na frequência de 60 ciclos por segundo ou 60 hertz.

No caso de um coração batendo na média de 72 batimentos por minuto, ou seja, pouco acima de 1 hertz (1,2 hertz), um batimento ocorre em pouco menos de um segundo (0,830 ms) e tendemos a não dar o devido valor ao seu trabalho. Acontece que, nessa aparente baixa frequência, o coração bate 103.680 vezes por dia, 38.843.300 por ano e mais de 2.650.838.400 numa vida de 70 anos. Isto sem levar em consideração exercícios, estresses e outras atividades que exigem aumento na frequência cardíaca. Isso quer dizer que não se comete exagero em afirmar que um bom coração vai ter 3 bilhões de batimentos durante

a vida de um ser humano médio. Vale ainda lembrar que cada ventrículo bombeia, durante essa mesma vida, 200 milhões de litros de sangue. Não é pouco!

O CORAÇÃO COMO BOMBA

Estamos, pois, diante de uma bomba mecânica capaz de movimentar-se mais de 3 bilhões de vezes ao longo de uma vida com um rendimento (relação entre o consumo de energia e o trabalho produzido) em torno de 24%. Como comparação, o rendimento de um motor a explosão que equipa os nossos carros e que não suporta trabalhar mais do que 10 anos sem reparos importantes é de 35% e é bom lembrar que o de uma máquina a vapor não passa de 17%.

Quando falamos em bomba e ciclo cardíaco, ambos os ventrículos, esquerdo e direito, são igualmente importantes do ponto de vista fisiológico. Este não é um conceito de fácil apreensão. Apesar de terem espessuras de parede diferentes e operarem em diferentes regimes pressóricos, os 2 ventrículos têm débitos iguais, na média.

Por exemplo, se o débito direito for maior do que o esquerdo a diferença vai produzir edema pulmonar, com inundação do pulmão e, como consequência, insuficiência respiratória grave. Por outro lado, se o débito esquerdo for maior do que o direito, ter-se-á acúmulo de sangue no território sistêmico, com desenvolvimento de edema de membros e vísceras.

O significado fisiológico dos átrios, como bombas, é muito menor que o dos ventrículos. Assim, há doenças em que os átrios fibrilam e isso não é totalmente incompatível com a vida. Por outro lado, a fibrilação ventricular é uma situação gravíssima. Há muitas diferenças entre o ciclo dos átrios e dos ventrículos, mas normalmente não nos ocorre uma bem singela: a de que os átrios não trabalham como câmaras fechadas isoladas por válvulas. Não há válvulas que isolem os átrios, sua contração não é limitada a montante pela presença de válvulas em direção quer das veias cavas quer das veias pulmonares.

Quadro 27.1 Curiosidades sobre o coração

Não resta dúvida de que o coração é apenas uma bomba, embora de altíssima qualidade. O fato de o coração ser uma bomba é facilmente compreendido, já que ele pode ser substituído, sem maiores dificuldades, por uma bomba mecânica, desde que esta tenha certas características e a substituição se faça por um período de tempo determinado. No entanto, o coração não é uma bomba simples, uma vez que não conseguimos produzir, até hoje, nada que nem de longe seja capaz de substituí-lo com sucesso, por períodos maiores do que dias.

Sua capacidade de impulsionar o sangue sem romper as células que estão no interior deste, de gerar um fluxo intermitente que assegure uma oxigenação eficiente dos tecidos, de adaptar-se rapidamente a uma demanda crescente e súbita por mais sangue (exercícios) não está, ainda, ao alcance da mecânica mais desenvolvida.

O curioso é que, no desenvolvimento da cirurgia cardíaca extracorpórea, a bomba foi facilmente encontrada. A bomba de rolete, parecida com a que é usada hoje em dia, foi introduzida por Gibbon em 1937. A Segunda Guerra

Mundial dificultou bastante o desenvolvimento desse e de outros projetos. A maior dificuldade não era substituir o coração como bomba, mas garantir a oxigenação do sangue e a integridade de seus componentes, sobretudo as hemácias. No começo, as primeiras tentativas feitas com sucesso na cirurgia cardíaca a céu aberto utilizaram circulação cruzada, tendo um adulto como doador e uma criança, portadora de doença cardíaca, como receptor. Fazendo-se a ligação cruzada entre eles, o doador substituíva temporariamente o coração e o pulmão do doente, permitindo o isolamento circulatório do coração deste e a realização das necessárias correções no seu interior, sob visualização direta ou a céu aberto.

Por esse processo podiam-se fazer cirurgias eficazes, mas o ideal, uma máquina coração-pulmão totalmente confiável, ainda não existia. Curiosamente, a oxigenação satisfatória na máquina, sem hemólise nem espuma, foi conseguida pelo emprego de um composto de silicone que era utilizado na fritura de batatas e na produção de maionese. Até hoje o DC antifoam A é usado em cirurgia cardíaca.

O CICLO CARDÍACO

As valvas cardíacas são fundamentais para o funcionamento do coração como bomba. Tanto as valvas atrioventriculares (tricúspide e mitral) quanto a pulmonar e a aórtica são válvulas retificadoras, ou seja, que permitem o fluxo de sangue numa só direção. São elas que possibilitam aos ventrículos desfrutarem, durante o ciclo, de dois períodos, em que as respectivas câmaras encontram-se isoladas do resto do sistema circulatório. Isto propicia um período em que os ventrículos podem contrair-se gerando pressão e,

por conseguinte, aumentando a energia do sistema, e um outro período em que os ventrículos relaxam-se, preparando-se para receber o sangue de um novo ciclo.

Percebe-se aqui o porquê da importância das patologias valvulares, uma vez que elas desarranjam o ciclo cardíaco. Na Figura 27.1A está mostrada a circulação no interior do coração. O sangue das veias cava superior e inferior se encaminha para o átrio direito e, por efeito dos fluxos laminares, não se mistura completamente, o que só vai ocorrer no interior do ventrículo direito. Com duas válvulas limi-

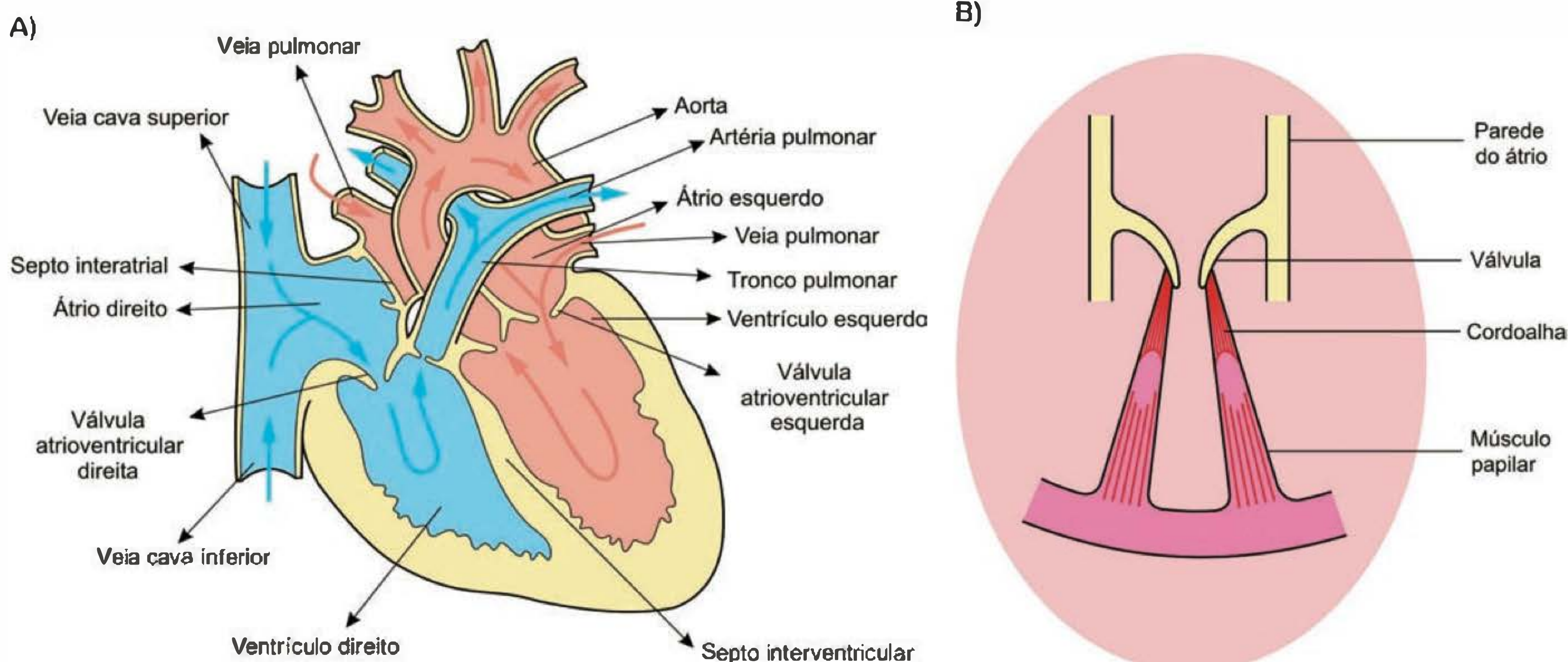


Fig. 27.1 (A) Caminho do sangue no interior do coração. (B) Estrutura e funcionamento da valva atrioventricular. Quando da contração ventricular, o músculo papilar, que faz parte do sincício cardíaco, também se contrai. Contrariamente ao que possamos pensar, isto não abre a válvula, mas pela tensão exercida nas cordoalhas impede que ela se projete para o interior do átrio.

tando o espaço interno do ventrículo direito, este vai operar alternando, ora as duas fechadas, ora uma aberta e a outra fechada. Quando as duas estão fechadas, o ventrículo está ou totalmente relaxado, mas com o volume constante ou, contraindo-se, ainda com o volume constante. Se a válvula tricúspide está aberta o sangue irá fluir para o interior do ventrículo (diástole); se quem estiver aberta for a válvula pulmonar o sangue vai fluir do ventrículo direito para o pulmão durante a sístole.

É importante notar que o controle da abertura e o fechamento das válvulas se dá por diferenças de pressão no interior das câmaras cardíacas, não havendo outro mecanismo envolvido. Durante algum tempo pensou-se que os músculos papilares tinham algum papel na abertura das valvas atrioventriculares, mas hoje sabe-se que a contração desses músculos tem a função de impedir a eversão das cúspides, evitando assim que a válvula como um todo se projete para o interior dos átrios com a força da sístole.

Isto pode ser observado na Figura 27.1B, onde se pode ver que, contraindo-se o músculo papilar a válvula não abre, mas isso impede que ela sofra um processo de eversão, projetando-se para o interior do átrio. Uma válvula que não fecha ou não abre no momento certo compromete o ciclo cardíaco inteiro do ventrículo em questão. Se a válvula mitral não abre na diástole, compromete o enchimento do ventrículo esquerdo. Se não fecha na sístole, permite que o sangue ejetado pelo ventrículo adentre o pulmão, causando a hipertensão pulmonar. No caso da válvula aórtica, se ela não fecha, o sangue reflui durante a diástole, se ela não abre na sístole, o coração tem de fazer mais força para movimentar o sangue e se hipertrofia.

Como bomba o coração funciona a dois tempos:

1. Esvaziamento durante a contração: **sístole**.
2. Enchimento durante o relaxamento: **diástole**.

Na Figura 27.2 está o desenvolvimento das pressões durante um ciclo cardíaco. Como podemos ver nessa figura é possível dividir tanto a sístole como a diástole em diferentes fases, ao longo do tempo, de acordo com o comportamento do ventrículo e das válvulas submetidas às pressões que ele gera durante sua atividade cíclica. Por facilidade e pela maior familiaridade que temos com as pressões observadas na circulação sistêmica, vamos acompanhar as fases do ciclo cardíaco a partir do ventrículo esquerdo, lembrando, porém, que o mesmo acompanhamento pode ser feito a partir do ventrículo direito, respeitadas as diferenças de pressão.

Sístole

1. **Contração isovolumétrica.** A contração, ou seja, o encurtamento das fibras musculares cardíacas já começou, mas a pressão exercida por essa atividade não é suficiente para abrir a válvula aórtica. A válvula mitral permanece fechada. O volume no interior do ventrículo não varia. A pressão, no entanto, eleva-se rapidamente (de quase zero a 80 mm Hg) e isso forçará, finalmente, a abertura da válvula aórtica.
2. **Ejeção ventricular máxima.** Vencida sua pressão de abertura a válvula aórtica se abre e começa a ejeção de sangue pela grande circulação, a princípio em ritmo bastante acentuado. Durante a fase de ejeção ventricular a pressão no VD continua se elevando (podendo chegar a 120 mm Hg).

3. **Ejeção ventricular reduzida.** O fluxo de sangue continua em direção à aorta, mas não com a mesma velocidade e intensidade. A pressão no interior do ventrículo cai progressivamente, eventualmente chegando a valores abaixo da pressão na aorta. No entanto, o fluxo continuará ocorrendo do coração para a aorta graças à energia cinética da massa de sangue ejetada. A este fenômeno dá-se o nome de **inertância**. Segue-se o fechamento da válvula aórtica,

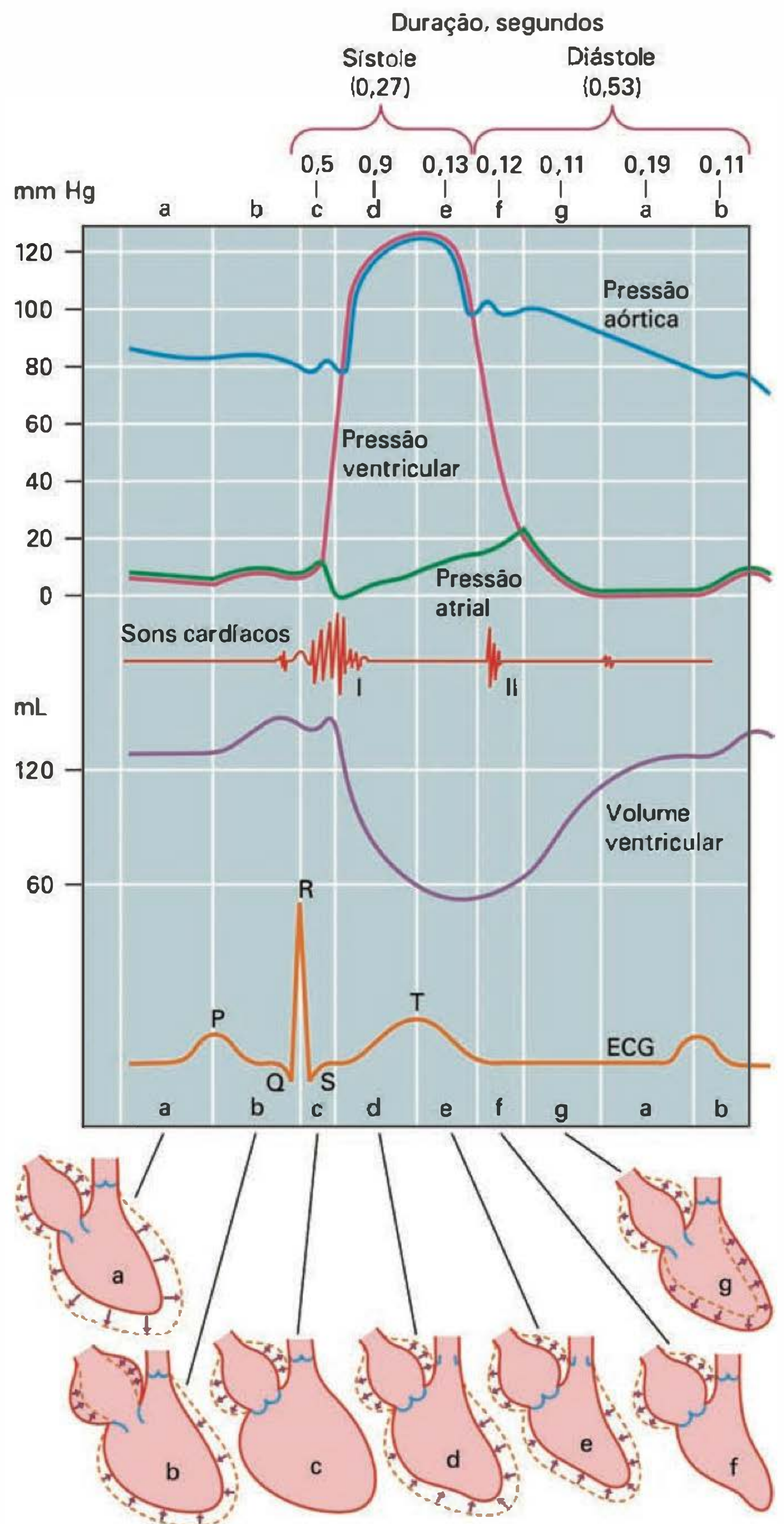


Fig. 27.2 Eventos do ciclo cardíaco no ventrículo esquerdo. De cima para baixo, registro de pressão na aorta, no interior do ventrículo e no átrio esquerdo. Registro dos sons cardíacos, registro das variações no volume de sangue no interior do ventrículo esquerdo e registro do eletrocardiograma. Na parte inferior da figura, as variações na atividade do ventrículo e no posicionamento das válvulas.

a pressão arterial atinge o valor inicial da diástole e vai caindo de acordo com a resistência periférica que se opõe ao fluxo, até o início da próxima sístole.

Diástole

1. **Relaxamento isovolumétrico.** Nesta fase, o ventrículo relaxa-se progressivamente, com todas as válvulas fechadas. Considerando o VE, a pressão no seu interior ainda é muito alta para permitir a abertura da valva atrioventricular (válvula mitral). Estando o ventrículo isolado do exterior, o volume no seu interior não varia, mas a pressão vai caindo, atingindo valores próximos de zero.
2. **Enchimento diastólico rápido.** Ainda considerando apenas o VE, a valva atrioventricular se abre e o sangue flui rapidamente do átrio esquerdo para o VE, a pressão eleva-se no interior deste, mas em níveis bastante baixos (5 mm Hg).
3. **Enchimento diastólico lento.** O sangue que já fluiu para o VE aumenta ligeiramente a pressão no interior deste e agora o enchimento se faz mais lentamente.
4. **Contração atrial.** Num último reforço o átrio esquerdo contrai-se, terminando por completar o enchimento ventricular antes da próxima sístole, que irá se iniciar pela contração isovolumétrica. É o pico da pressão no interior do ventrículo esquerdo que durante a diástole pode chegar a 10 mm Hg.

Uma outra maneira muito usada de analisar o ciclo cardíaco é fazer a relação gráfica entre volume e pressão. A

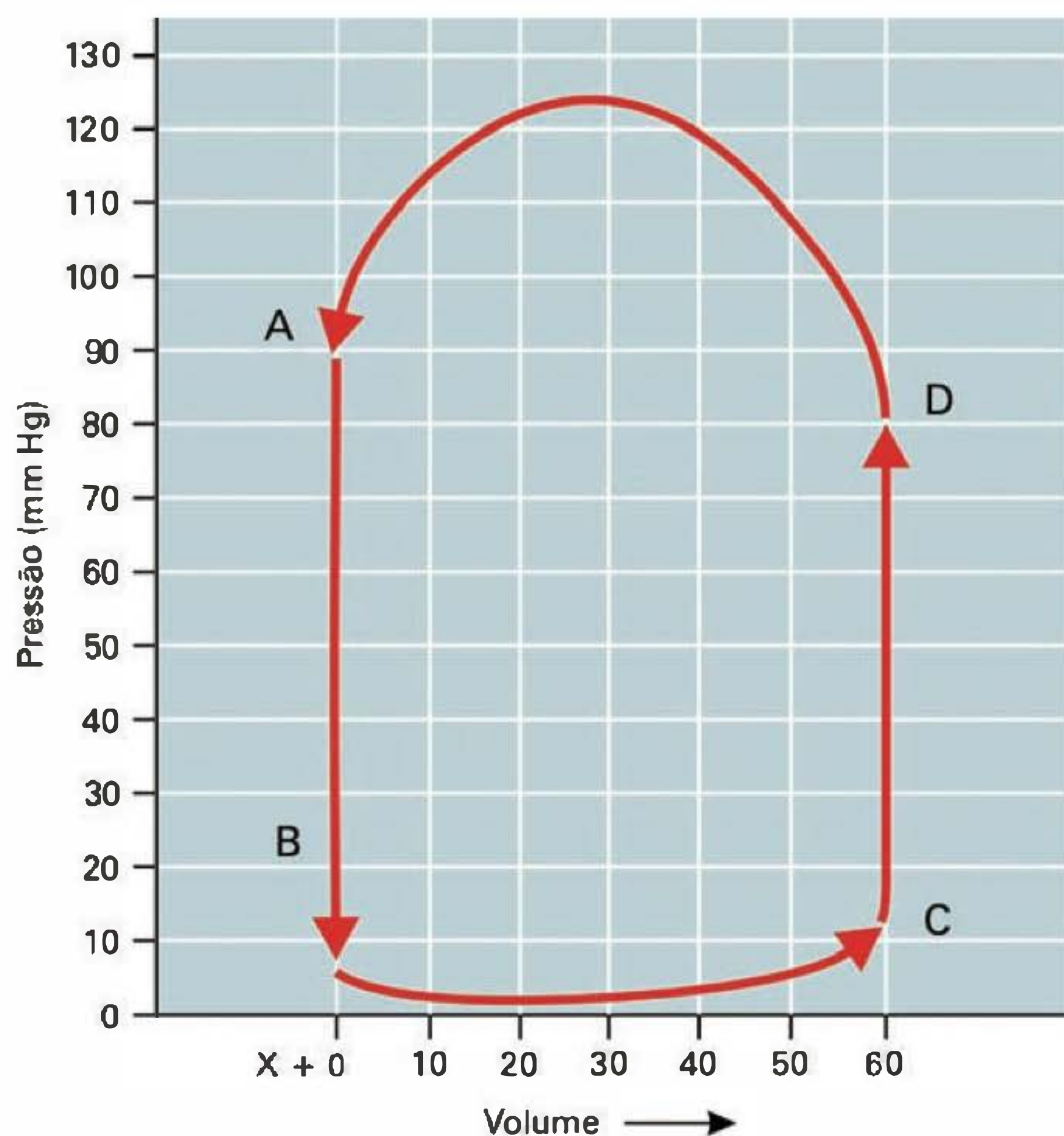


Fig. 27.3 Diagrama do trabalho cardíaco, construído a partir das curvas de pressão e volumes ventriculares. A = fechamento da válvula aórtica; B = abertura da válvula mitral; C = fechamento da válvula mitral; D = abertura da válvula aórtica; segmento AB = relaxamento isovolumétrico; BC = enchimento ventricular (diástole); CD = contração isovolumétrica; DA = ejeção ventricular (sístole).

pressão é colocada nas ordenadas e o volume nas abscissas. Tal representação está na Figura 27.3, com dados obtidos a partir das variações observadas no ventrículo esquerdo. A curva é cíclica e, portanto, permite uma análise a partir de qualquer ponto. Tomemos, por exemplo, o momento (A) em que, mantido o volume, a pressão despenca, o que corresponde ao relaxamento isovolumétrico; ainda não há abertura da válvula mitral (B). A partir da abertura da válvula, o volume aumenta gradativamente até que, iniciando-se a sístole (C), começa a contração isovolumétrica; na qual, como explica o próprio nome, o volume não varia, embora a pressão esteja em franca ascensão, até que a válvula aórtica (D) se abra e agora rapidamente o volume começa a decair, pois o sangue está sendo impulsionado para a aorta.

OUTROS FENÔMENOS LIGADOS AO CICLO CARDÍACO

Bulhas cardíacas

São os sons produzidos pela atividade cardíaca. Como mostrado na Figura 27.4, ao se contrair o ventrículo produz um som característico, causado essencialmente pelo fechamento das valvas atrioventriculares, e do qual participa em menor escala a própria vibração da parede ventricular. Esse som coincide, assim, com o início da sístole e convencionou-se chamá-lo de **primeira bulha cardíaca**. O segundo som cardíaco é produzido pelo fechamento das válvulas aórticas e pulmonares. Qual é a importância desses sons? Por se situarem estrategicamente no início da sístole e no início da diástole, eles podem fornecer informações importantes acerca do funcionamento de câmaras e valvas. Todos os sons anormais que ocorrerem entre a primeira e a segunda bulha são causados por fenômenos que ocorrem durante a sístole. Os sons anormais ocorrendo entre a segunda bulha e a primeira devem-se a fenômenos que estão ocorrendo na diástole. A detecção dos sons cardíacos faz parte do exame clínico cardiológico e muitas patologias cardíacas podem ser diagnosticadas pela ausculta do coração. Na Figura 27.4 está representado um som muito conhecido, o ruflar diastólico, associado a estenose mitral (estreitamento da válvula mitral).

Pulso

Às vezes é possível ver batimentos de veias do pescoço, mas normalmente a palpação do pulso é uma das primeiras fontes de informação acerca da ação cardíaca. Por estar sincronizado com o ciclo cardíaco (embora defasado), o pulso periférico nos permite saber a frequência cardíaca. Uma pessoa treinada consegue obter, ainda, informações sobre a energia do pulso, por exemplo, se ele é “cheio” ou

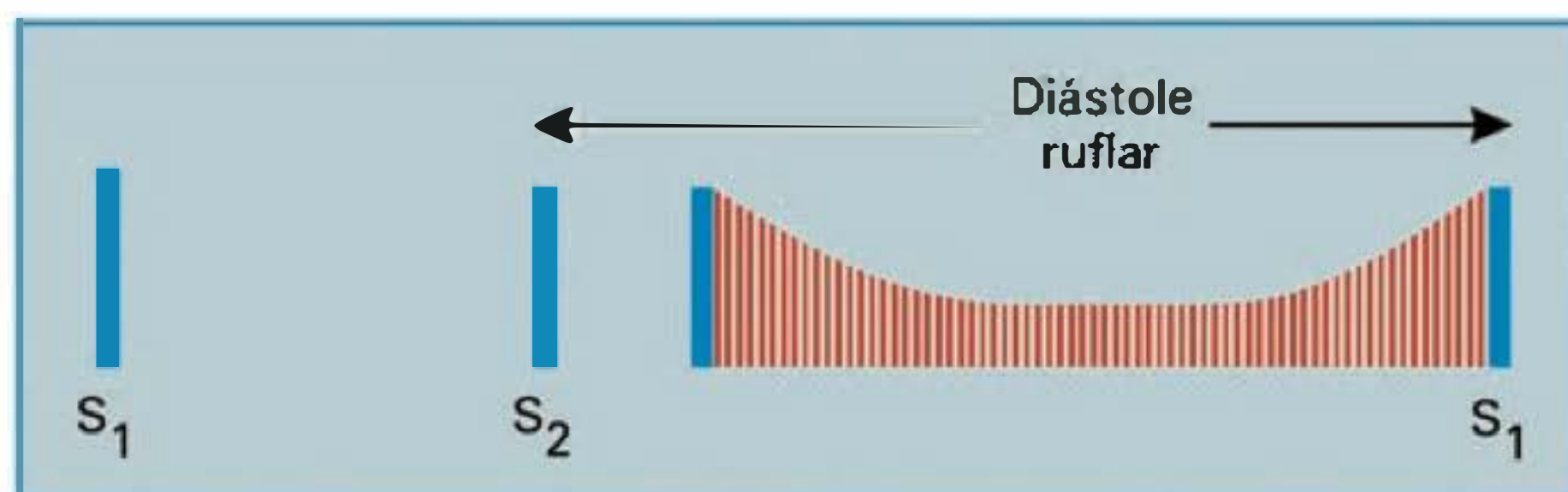


Fig. 27.4 Presença de um sopro (ruflar diastólico) na diástole. S₁ = primeira bulha; S₂ = segunda bulha; segmento S₂-S₁ = diástole.

Quadro 27.2 Eletrocardiograma, potencial de ação e frequência cardíaca

Um dos primeiros elementos que resulta da leitura de um eletrocardiograma é a frequência cardíaca. Era até comum encontrarmos nas salas onde se fazem leituras de eletrocardiogramas régua especiais que, colocadas sobre uma onda do ciclo, o pico R do complexo QRS, nos davam a frequência cardíaca pela leitura de um número no pico da próxima onda R, demonstrando, assim, claramente o fenômeno cíclico subjacente.

Na Figura 27.5 estão as relações entre contração mecânica, potencial de ação e eletrocardiograma no coração de sapo. De cima para baixo, registro da contração mecânica, do eletrocardiograma e do potencial de ação das células cardíacas. No traçado superior observamos a atividade mecânica do coração de sapo. A atividade mecânica tanto do átrio quanto do ventrículo é registrada por pequenas ondulações, A no caso do átrio e V para o ventrículo. No traçado do meio temos o eletrocardiograma como registrado a partir de eletrodos colocados na raiz dos membros do sapo. Como o fenômeno elétrico vem antes do fenômeno mecânico, a onda P, despolarização do átrio, vem antes da contração deste. O mesmo ocorre com o complexo QRS, que precede a contração mecânica do ventrículo. A onda T, que corresponde à repolarização ventricular, aparece depois, precedendo o relaxamento da contração mecânica. Devemos observar que o eletrocardiograma não registra, nesse caso, qualquer atividade entre o complexo QRS, despolarização, e a onda T, repolarização.

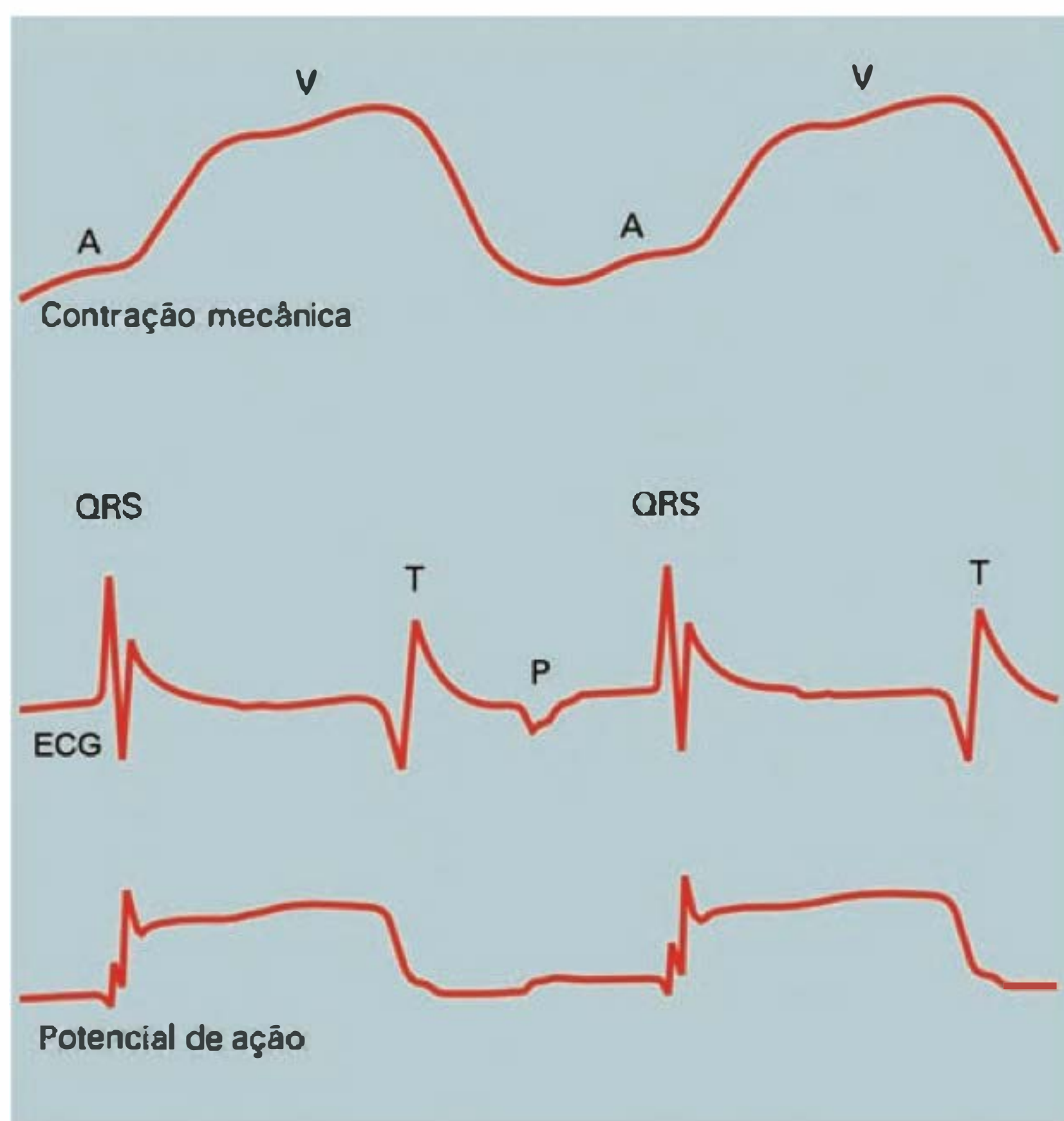


Fig. 27.5 Relações entre contração mecânica, potencial de ação e eletrocardiograma no coração de sapo. De cima para baixo, registro da contração mecânica, do eletrocardiograma e do potencial de ação das células cardíacas.

“filiforme”, denotando, respectivamente, um bombeamento cardíaco satisfatório ou insuficiente.

Pressão diastólica

O coração, ao se contrair, impulsiona o sangue através da aorta e da artéria pulmonar. O volume e a velocidade do sangue dependerão da resistência que ele encontrará pela frente. Quando uma nova contração for desencadeada pelo coração, o tempo da diástole estará concluído. A nova contração inicia a sístole e termina a diástole. Chamamos de pressão diastólica a menor pressão que ocorre no ciclo cardíaco. Ela é observada no **momento** exatamente anterior à próxima contração. Não é difícil entender que a resistência encontrada pelo coração durante sua contração determinará a taxa de seu esvaziamento, ou seja, a inclinação da curva de pressão arterial e, portanto, a pressão diastólica. Também não é difícil entender que a resistência periférica é a grande opositora ao esvaziamento do coração e, portanto, um determinante importante da pressão diastólica. Acostumados a pensar nesses termos de resistência periférica como determinante da pressão diastólica, e de fato ela é um dos fatores importantes, nos esquecemos de que a frequência cardíaca, fenômeno marcante do ciclo cardíaco, também interfere no valor da pressão diastólica.

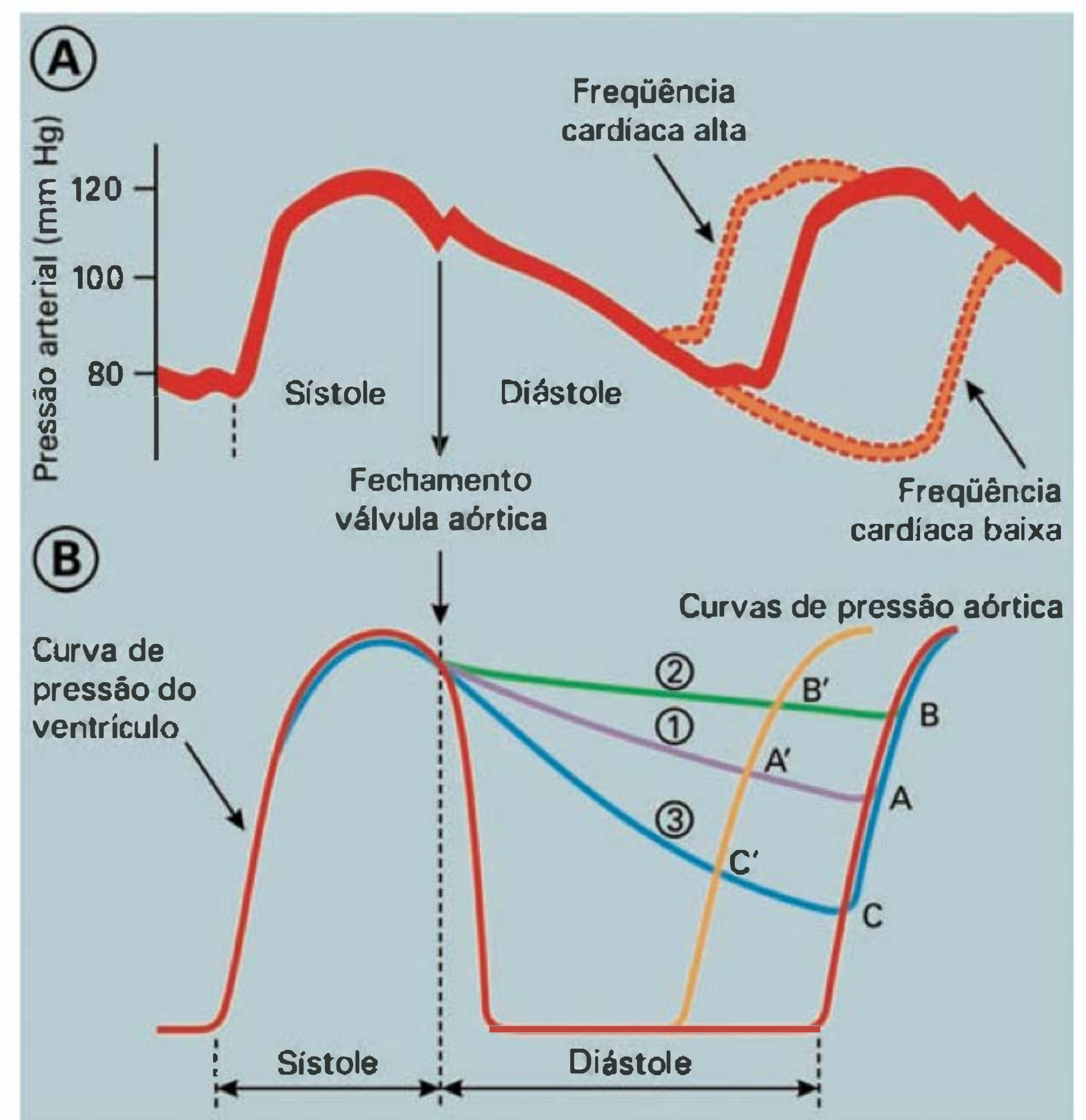


Fig. 27.6 Fatores determinantes da pressão diastólica. Em (A) registro da pressão aórtica; aumento ou diminuição da frequência cardíaca irá causar encerramento precoce ou tardio na diástole, elevando ou baixando, por consequência, a pressão diastólica. Em (B) registro da pressão ventricular e da pressão aórtica. A curva A é a curva normal, se a resistência periférica aumenta o esvaziamento da aorta fica dificultado e a curva se desloca para cima (curva B), resultando em pressão diastólica maior. Se a resistência periférica baixar, a curva desloca-se para baixo (curva C) e a pressão diastólica é menor.

A Figura 27.6 ilustra esse ponto. No gráfico **B** observamos como a inclinação da curva de esvaziamento arterial, que depende da resistência periférica, influencia a pressão diastólica. Diferentes inclinações — 1, 2 ou 3 da curva que será interrompida pela próxima contração cardíaca — determinarão valores diferentes para a pressão diastólica A, B ou C. O que representa a inclinação da curva? O registro da maior ou menor dificuldade que tem o sistema arterial de se esvaziar na periferia. Uma maior dificuldade dificulta o esvaziamento, torna-o mais lento, logo a pressão diastólica será maior. O próprio gráfico **B** já deixa entrever o ponto que queremos salientar em relação ao ciclo cardíaco, o aparecimento de uma contração cardíaca antes do, digamos, tempo previsto, resultará em uma pressão diastólica maior, A', B' ou C'. O gráfico **A** nos ajuda a compreender este aspecto de maneira mais clara. A próxima contração vindo mais cedo (taquicardia — frequência alta) resulta em pressão diastólica maior, já que ela põe fim à diástole; vindo mais tarde (bradicardia — frequência baixa), determinará uma pressão diastólica menor.

MECANISMO DE FRANK-STARLING

Uma longa série de experimentos que se iniciaram em 1740 com Stephen Hales, o cientista que primeiro registrou a pressão arterial e suas características, culminaram no fim do século XIX (Frank) e início do século XX (Starling) com a compreensão do mecanismo dito de Frank-Starling que relaciona o comprimento da fibra na diástole com a força exercida por essa mesma fibra na sístole. Em 1914, em memorável trabalho, Starling enunciou sua famosa "Lei do Coração". Nas suas próprias palavras:

"A lei do coração é, pois, a mesma do músculo esquelético, a saber, a energia mecânica liberada na passagem do estado relaxado para o de contração depende da área das superfícies quimicamente ativas, isto é, do comprimento das fibras musculares."

O surpreendente dessa formulação é que ela foi feita 40 anos antes que o mecanismo dos filamentos deslizantes fosse descoberto e claramente entendido. A partir do momento em que se estabeleceu o mecanismo íntimo da contração, a interação das diferentes proteínas e seu intrincado processo de acoplamento deslizante, mais claro ficou o mecanismo de Frank-Starling. Ao conjunto inicial de filamento grosso (miosina, porção filamentar e porção globular) e filamento fino (glóbulos de actina e filamentos de tropomiosina e o complexo troponina) vieram juntar-se outras proteínas como a **calsequestrina** (que mantém o cálcio no interior do retículo sarcoplasmático) e a **tinina** (também conhecida como conectina), que mantém acoplado o filamento grosso à linha Z. A Figura 27.7 mostra essas relações. Em **A** o estiramento do sarcômero aumenta a tensão desenvolvida, que tem seu melhor desempenho entre os tamanhos de 2,0 e 2,3 μm . A partir desse tamanho o desempenho decai até se anular em 3,65 μm . Em **B** um diagrama com as interações dos diferentes segmentos das miofibrilas em diferentes comprimentos do sarcômero. Em **C** a presença da titina acoplando o filamento grosso à banda Z e impedindo, *ipso facto*, o aparecimento das fases descendentes, a não ser quando a força empregada no estiramento for de tal intensidade que chegue a rompê-la.

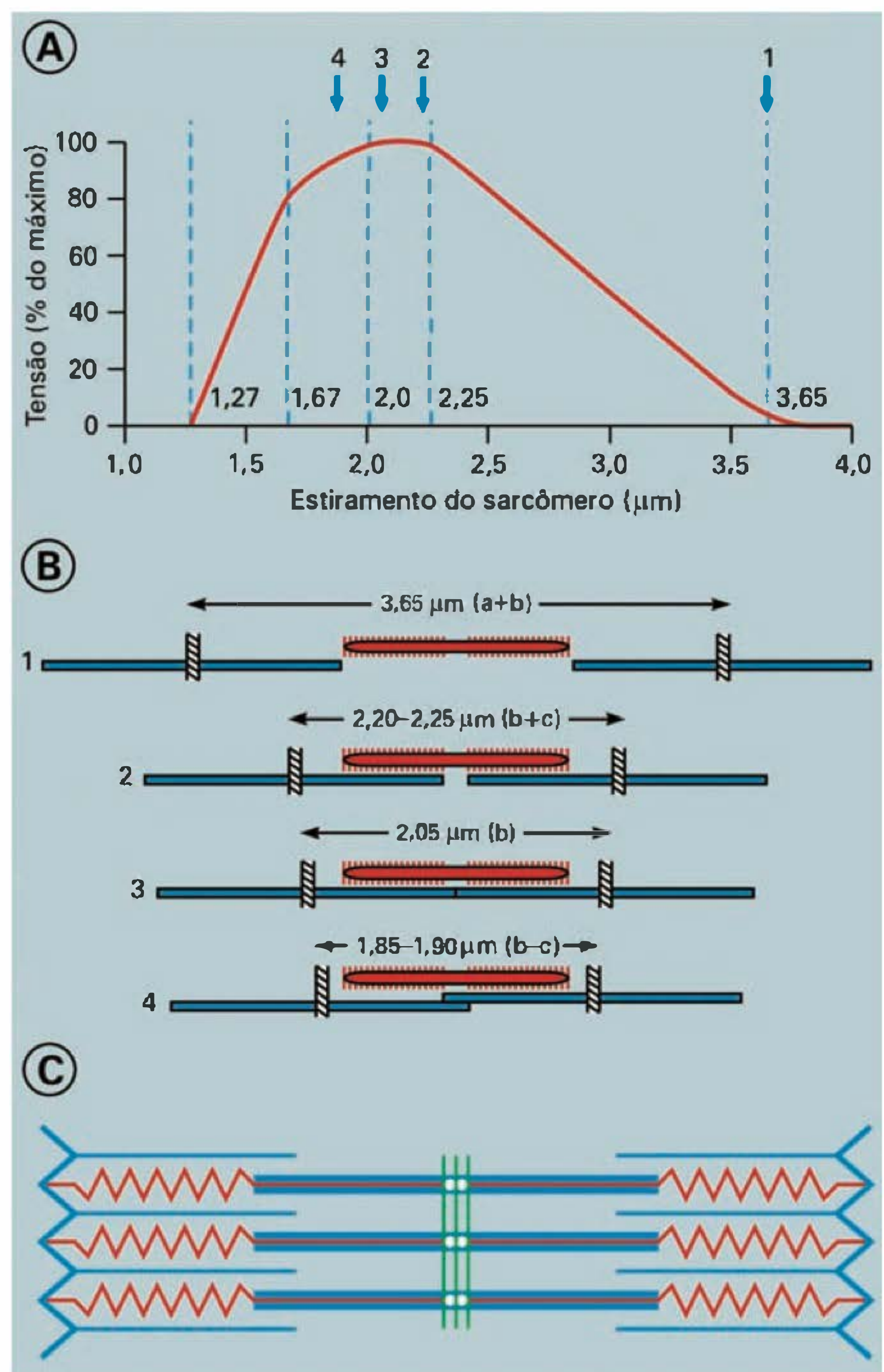


Fig. 27.7 Em (A) curva que relaciona a tensão desenvolvida com o comprimento do sarcômero em preparação de fibra de músculo esquelético isolada. O máximo de tensão é obtido na faixa de tamanho do sarcômero entre 2,0 e 2,25 μm . Abaixo da curva está desenhada a hipótese de deslizamento dos filamentos (B). A porção descendente da curva seria observada quando os filamentos não mais têm superfície de acoplamento possível. Essa parte descendente, obtida tanto para o músculo esquelético quanto para o músculo cardíaco, resulta de um artefato; ao se aumentar mecanicamente a tensão a que a fibra está submetida, rompe-se a titina. Em (C), uma representação esquemática da titina. Esta, que é o maior peptídeo já descoberto (~3,5 MDa), acopla-se de um lado à linha Z e de outro à miosina, formando uma conexão elástica que garante ao músculo sua tensão passiva. A titina tem, considerada sua espessura, mais resistência que um fio de aço da mesma espessura. Em condições normais ela garante que sempre exista acoplamento possível entre os vários componentes da miofibrila.

Agora é possível entender que o tamanho do sarcômero, dentro de certos limites, expondo mais e mais áreas de interação da miosina e da actina, facilita a existência de um número maior de pontes e, portanto, aumenta a força de contração. Hoje o nosso entendimento vai mais longe e sabemos que, além disso, o estiramento da fibra miocár-

dica aumenta a sensibilidade dos miofilamentos ao cálcio. Sabemos, ainda, que há um **efeito treliça**. O estiramento da fibra, sem aumento do volume, faz com que o diâmetro diminua e, assim, aproxima os diversos filamentos, facilitando o acoplamento.

Os indígenas brasileiros no Parque Nacional do Xingu manufaturam, para retirar água da pasta de mandioca, um tubo com treliça de palha que pode ser tracionado, aumentando o comprimento e diminuindo o diâmetro, comportamento similar ao da fibra miocárdica.

O que nos diz em síntese o mecanismo de Frank-Starling, também chamado de “Lei de Starling” ou “Lei do Coração”, é que **quanto maior o comprimento da fibra no fim da diástole, maior será o volume sistólico**. Isto vale tanto para o coração em funcionamento no corpo humano como para fibras cardíacas isoladas. Uma outra forma de expressar a Lei de Starling é: **quanto maior o tamanho da fibra em repouso, maior será sua força na contração**

subseqüente. Na prática clínica, o fator mais considerado no mecanismo de Frank-Starling é a pressão existente no ventrículo esquerdo no fim da diástole, fator determinante no trabalho a ser desenvolvido pelo coração. Normalmente, esta pressão é conhecida como **pressão de enchimento diastólico do ventrículo esquerdo** (PD₂VE, em torno de 10 mm Hg) e é um dado bastante procurado em cardiologia, sendo também conhecido como a **pré-carga**. Outras medidas observadas no coração que guardam relação com o mecanismo de Frank-Starling são:

VDF – volume diastólico final. Volume existente no ventrículo ao fim da diástole.

VSF – volume sistólico final. Volume existente no ventrículo ao fim da sístole.

VS – volume sistólico. É a diferença entre o VDF e o VSF e representa o volume ejetado pelo coração em cada sístole.

FE – fração de ejeção. É um número adimensional definido como a relação entre o VS e o VDF. Em outras palavras, é o volume sistólico normalizado para o volume

Quadro 27.3 Curvas do trabalho ventricular

A Figura 27.8 mostra uma curva original (A) de Starling (1914), juntamente com uma curva mais moderna, obtida nos anos 60 (B), por Guyton. No caso uma elevação da pressão atrial acompanha-se de um aumento no débito cardíaco, a fase descendente claramente visível na curva de Starling e não na

outra, ainda hoje é objeto de discussões. As demais pequenas diferenças devem-se ao fato de que as medidas de Starling foram obtidas em uma preparação coração-pulmão isolados, enquanto na outra curva as medidas foram feitas com o coração *in situ*, não isolado.

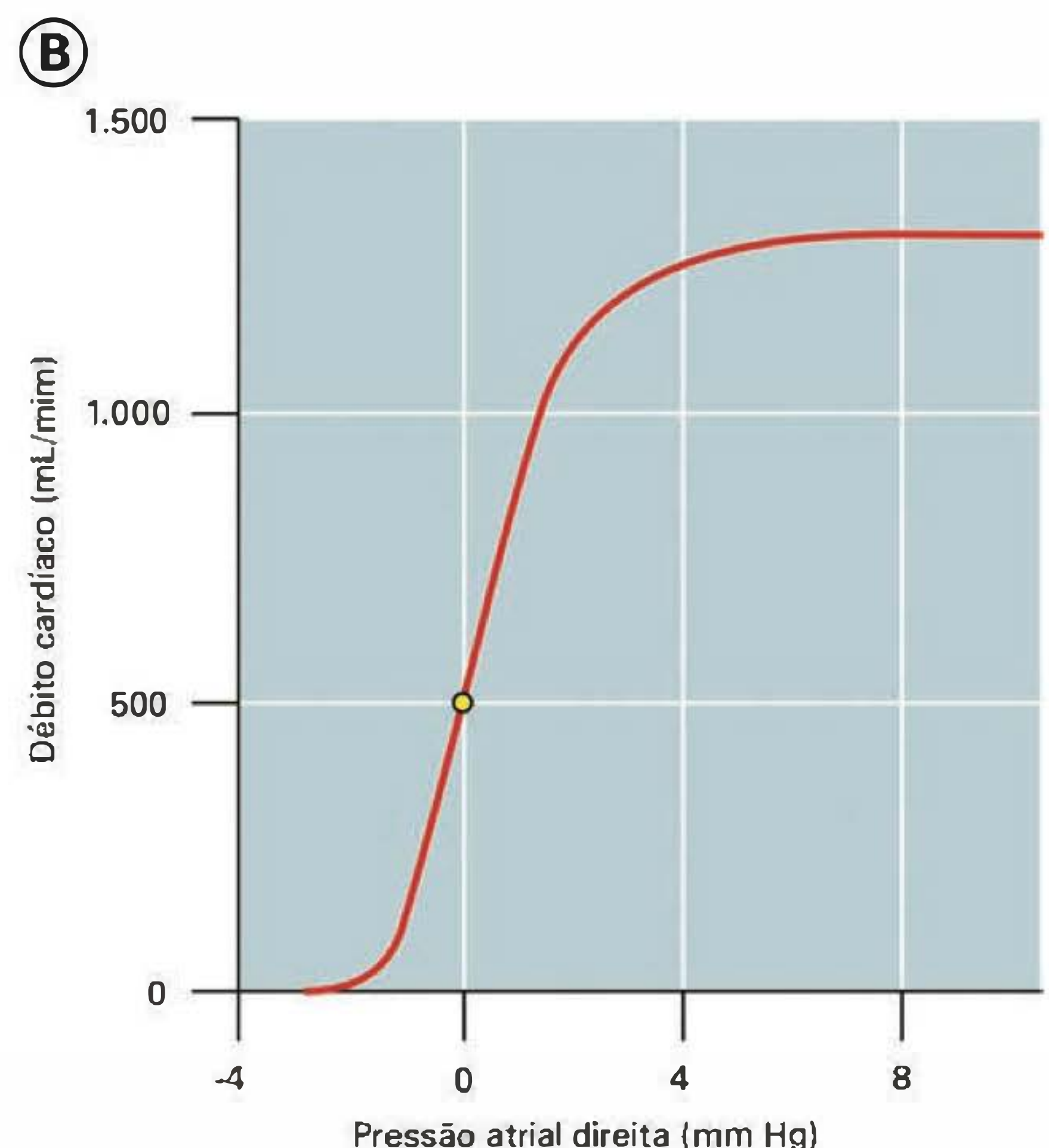
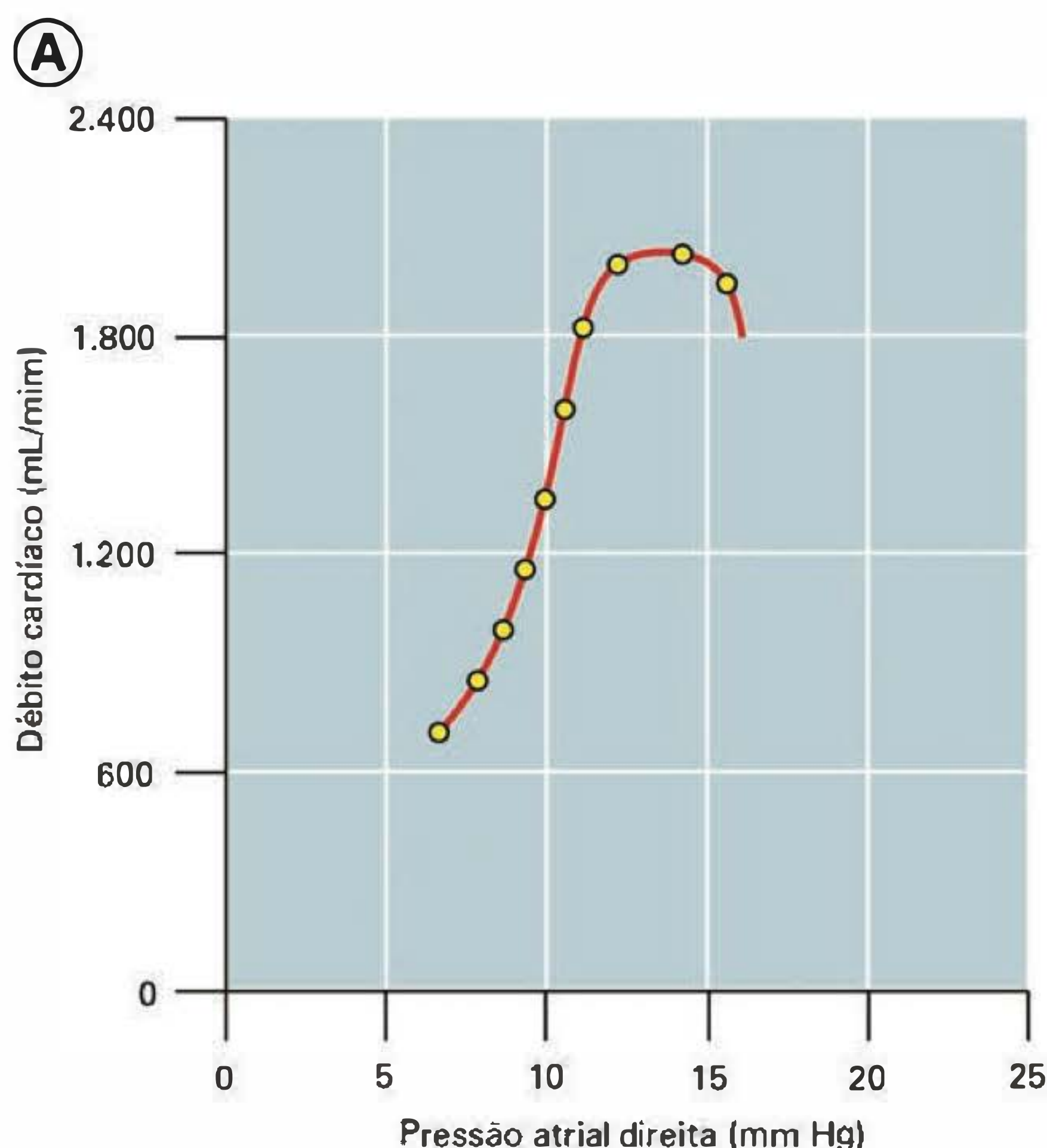


Fig. 27.8 Mecanismo de Frank-Starling. Em (A), uma das curvas originais de Starling (*J Physiol* 1914; 48:367) obtida em cão, mostrando que a elevação da pressão no átrio direito (pré-carga) acompanha-se de aumento no débito cardíaco. Vê-se, nesta curva, a famosa fase descendente dos resultados de Starling. Em (B), uma curva semelhante às obtidas por Sarnoff e Guyton nos anos 60, em que não se observa fase descendente. A fase descendente já suscitou muita controvérsia, chegando-se a atribuí-la, inclusive, a artefatos da preparação de Starling. Hoje o mais aceito é que ela realmente existe e se deve a um desajuste na pós-carga (Ross *et al.*, 1976).

diastólico final. É comumente apresentado sob a forma de porcentagem e deve ser maior do que 55% num coração normal. $FE = VS/VDF$.

Por causa de sua importância e das patologias que o ameaçam, procuram-se esses valores mais em relação ao ventrículo esquerdo do que em relação ao direito. O ideal é obtê-los através de procedimentos não-invasivos. É possível, por exemplo, obter numa ecocardiografia bidimensional, procedimento não-invasivo, as seguintes medidas:

VDFVE – volume diastólico final do ventrículo esquerdo.

VSFVE – volume sistólico final do ventrículo esquerdo.

VSE – volume ejetado pelo ventrículo esquerdo.

$VDFVE - VSFVE$.

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo. $VSE/VDFVE$.

A força contrátil observada no mecanismo de Frank-Starling pode variar positivamente ou negativamente. Basicamente o mecanismo nos garante, dentro de limites, que quanto maior o tamanho da fibra ao fim da diástole, maior será a força de contração. No entanto, o aumento da força poderá ser, ainda, o resultado de um aumento na contratilidade, ou seja, mais força é obtida para o mesmo tamanho da fibra.

Em linhas gerais, as modificações que afetam a contratilidade da fibra cardíaca envolvem a cinética do cálcio. São fatores inotropicamente positivos (dependem da propriedade inotrópica do coração = contratilidade; a palavra inotrópico vem do grego *inos* = fibra) aqueles que

aumentam a contratilidade do coração. Incluem: o neurotransmissor do simpático, a noradrenalina, a adrenalina secretada pela adrenal, o próprio cálcio, drogas agonistas β_1 , como dobutamina, inibidores da fosfodiesterase, como a cafeína, a teofilina, hormônios como a angiotensina, a tiroxina, a insulina, o glucagon e os corticosteróides, drogas que aumentam o cálcio intracelular, como a digoxina e até situações fisiológicas. Entre estas, duas merecem menção porque são consideradas mecanismos intrínsecos da fibra cardíaca, mecanismos de auto-regulação homeométrica que permitem ao músculo cardíaco adaptar-se a variações na frequência cardíaca (efeito Bowditch, descrito em 1871) e a variações na pressão desenvolvida (efeito Anrep, descrito em 1912).

A primeira situação, dependente da frequência do coração, é conhecida também como **efeito escada** pela forma que o traçado de registro toma. Um aumento da frequência leva à elevação da força de contração que se desenvolve ao longo dos batimentos subsequentes. A outra depende de um aumento na pressão aórtica (pós-carga); isto causa primeiramente uma elevação no volume diastólico (pré-carga) e subsequentemente elevação do débito.

A Figura 27.9 ilustra o aumento do trabalho cardíaco obtido em duas circunstâncias. Em uma (A), o aumento é obtido pela estimulação do gânglio simpático estrelado. É nítido o desvio para a esquerda da curva. Isto significa que, para uma mesma pressão diastólica final no VE, o coração realiza um trabalho maior quando o simpático é estimulado, demonstrando o aspecto inotrópico positivo dessa estimulação. Na outra (B), esse desvio, com aumen-

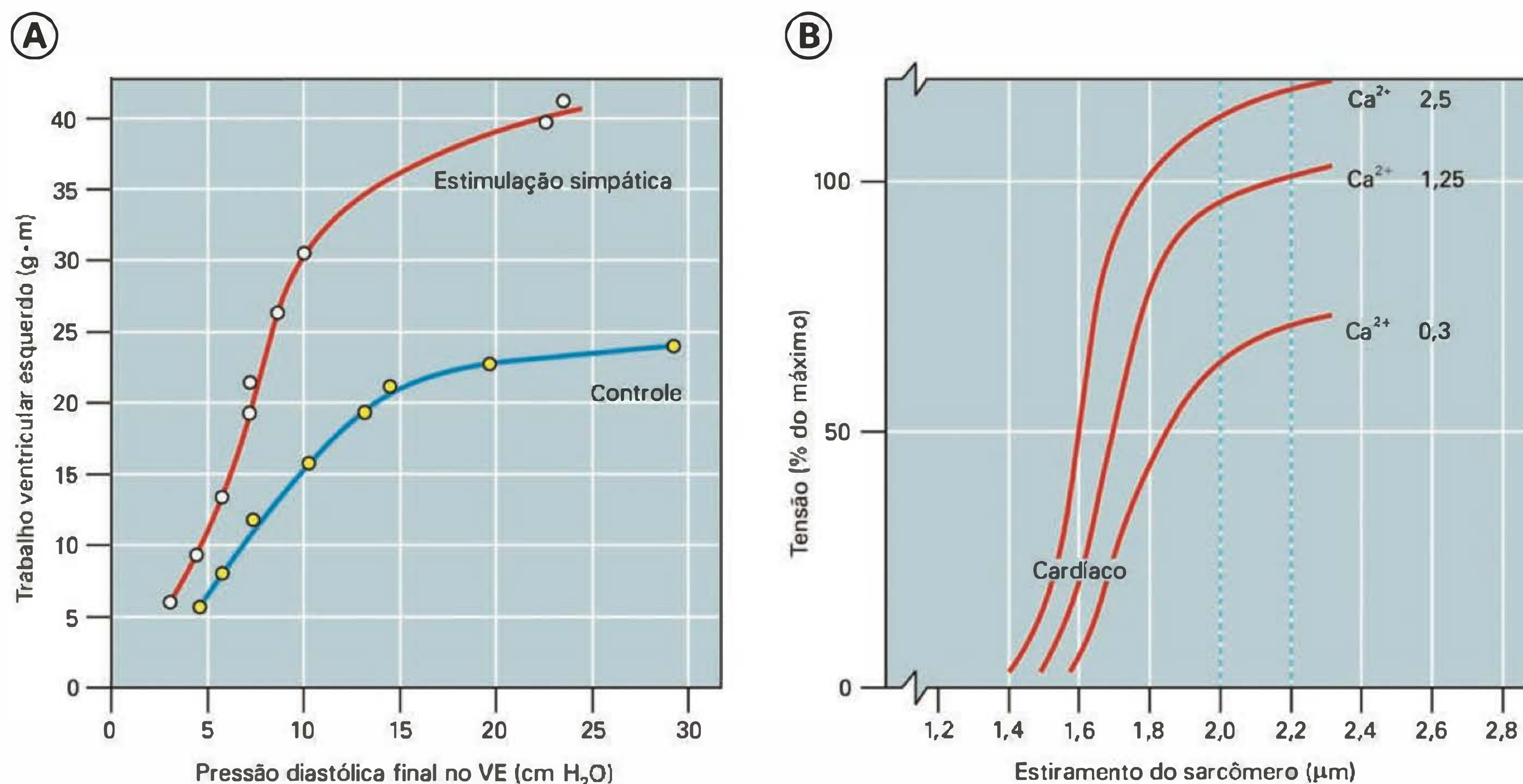


Fig. 27.9 Efeitos inotrópicos positivos obtidos no coração. Em (A), no coração *in situ*, observa-se que a estimulação do gânglio simpático estrelado desvia a curva do trabalho do ventrículo para a esquerda, significando que para uma mesma pressão de enchimento diastólico o trabalho obtido do ventrículo é maior durante a estimulação do simpático. Em (B), aspecto semelhante é observado com fibras do músculo papilar mantidas em banho de uma solução iônica tipo Ringer. Com a elevação da concentração do cálcio no banho observa-se efeito semelhante ao do coração *in situ*, desvio da curva para a esquerda, expressando que para o mesmo comprimento inicial da fibra, maior será a tensão desenvolvida quando se aumenta a concentração de cálcio no banho.

to na tensão desenvolvida, é obtido pela variação, para mais, na concentração de cálcio na solução que banha a fibra cardíaca isolada.

Fatores inotrópicos negativos incluem: acidose intracelular, anestésicos, atividade parassimpática (diferentemente do simpático, é um efeito mínimo), antagonistas do receptor β_1 e bloqueadores do canal de cálcio.

DÉBITO CARDÍACO

Chamamos de débito cardíaco (DC) o volume de sangue que o coração bombeia num dado intervalo de tempo na pequena ou na grande circulação. É comumente expresso em litros/minuto (L/min). Dessa definição é possível derivar uma simples, porém muito importante, equação:

$$DC = FC \times VS$$

DC, como definimos, é o volume de sangue ejetado pelo coração (VE ou VD) num intervalo de tempo, FC é a frequência cardíaca em batimentos por minuto (bat/min) e VS, como já vimos, é o volume de sangue ejetado em cada batimento.

É importante definir e considerar também o conceito de retorno venoso (RV). Este é o fluxo de sangue que entra numa câmara ventricular (E ou D), também expresso em litros/minuto.

Do mecanismo de Frank-Starling derivam algumas propriedades importantes do coração agindo como uma bomba e, portanto, propriedades que regulam o débito cardíaco:

1. Relação entre o débito cardíaco e a resistência periférica. Dentro de determinados limites o débito cardíaco é independente da resistência periférica. O coração age como uma bomba de volume constante e não como uma bomba de pressão constante. Até que um limite seja atingido, o coração é capaz de manter um débito cardíaco constante, mesmo contra uma resistência periférica crescente. Como o fluxo sanguíneo na circulação correspondente manter-se-á constante, resultará em aumento da pressão arterial respectiva. Conforme esta se eleva, mais trabalho será executado pelo coração para manter constante o débito cardíaco. Essa resistência enfrentada pelo coração, que corresponde à pressão arterial existente no sistema quando as válvulas aórtica ou pulmonar se abrem, é também conhecida como **pós-carga**.

Não é difícil perceber que uma vasoconstrição (que causa um aumento da resistência periférica) elevará a pressão arterial, enquanto uma vasodilatação (diminuição da resistência periférica) causará uma queda da PA.

2. Relação entre RV e DC. Dentro de determinados limites, o coração transfere o que recebe pelo retorno venoso em débito cardíaco. Se mais sangue retornar ao coração num dado intervalo de tempo, causando maior enchimento do ventrículo durante a diástole e, por conseguinte, aumento da pré-carga, o mecanismo de Frank-Starling pelo estiramento das fibras do músculo cardíaco garantirá um volume sistólico maior na sístole seguinte. Este volume elevado transferirá o volume excedente para a árvore arterial. Essa propriedade garante que o débito cardíaco do ventrículo esquerdo seja igual ao direito. Diferenças observadas no decorrer do tempo serão rapidamente corrigidas. A insuficiência cardíaca é uma

situação patológica em que não há mais equilíbrio entre o retorno venoso e o débito cardíaco.

É curioso observar que, pelas suas características de sistema de resistência da pressão arterial, uma vasoconstrição arteriolar irá provocar aumento da resistência periférica e, por conseguinte, o trabalho cardíaco. Já durante uma venoconstrição, pelas características de sistema de capacitância do sistema venoso, reduzindo o volume no leito vascular, irá causar aumento no débito cardíaco. Esse mecanismo é observado, por exemplo, nas hemorragias em que a venoconstrição procura reduzir a capacidade do sistema circulatório, para manter o retorno venoso e o débito cardíaco.

3. A questão da frequência cardíaca. Variações da frequência cardíaca não significam necessariamente variações do débito cardíaco. Uma leitura desatenta da equação $DC = FC \times VS$ nos leva a crer que, aumentando a frequência cardíaca, teremos sistematicamente aumento do débito cardíaco. É um engano. Para que isso fosse verdade seria necessário que o volume sistólico permanecesse constante. Starling já havia observado na sua preparação coração-pulmão o mesmo que muitos fisiologistas observaram depois. Uma simples elevação da frequência cardíaca, pelo uso de um marca-passo, por exemplo, não aumenta o débito. Pelo simples motivo de que, ao aumentarmos a frequência, estaremos diminuindo concomitantemente o enchimento diastólico e o VS não permanece o mesmo. Se a frequência é excessivamente elevada, a diástole se torna muito curta e o enchimento cardíaco fica muito comprometido. O outro lado da moeda raramente é discutido porque também é raramente encontrado na prática clínica. É o caso de frequências muito baixas. Aqui não haverá batimentos suficientes para transferir o retorno venoso para o lado arterial. Ainda é preciso considerar que o pericárdio, em situações extremas, tem efeito limitante no tamanho do coração e, por conseguinte, no volume sistólico máximo.

No homem, uma alteração na frequência cardíaca pode ou não alterar o débito cardíaco. Vai depender do volume sistólico e, como já dissemos, em última análise, do retorno venoso. Um caso clássico em que o débito é afetado pela frequência cardíaca é exercício físico. Variações importantes do débito cardíaco são conseguidas enquanto o volume sistólico permanece constante. O débito pode chegar a valores de 21 litros/min enquanto o trabalho cardíaco quase quadruplica seu valor, permanecendo o volume sistólico em 120 mL. É a frequência, da ordem de 175 bat/min, que garante este débito. Nesses casos, é bom lembrar que a duração da diástole pode ser reduzida em cinco vezes, enquanto a sístole mal chega a uma redução pela metade. Em exercícios cardíacos muito intensos, em que o débito pode chegar a 40 L/min, há necessidade de aumento também no volume sistólico, porque mesmo frequências da ordem de 200 bat/min não conseguem dar conta desse valor de débito.

$$DC (40 \text{ litros/min}) = FC (200 \text{ bat/min}) \times VS (200 \text{ mL})$$

Sem elevação do volume sistólico a equação não fecha e este valor de DC não pode ser atingido.

Medida do débito cardíaco

De modo geral, quando medimos o débito cardíaco estamos usando alguma variação do Princípio de Fick. Daí a importância de conhecer este princípio enunciado por Fick em 1870. O curioso é que Fick anunciou sua descoberta sem nunca ter medido efetivamente o débito cardíaco, valendo-se apenas de informações existentes. Algo parecido com o feito de Einstein, que nunca mediu a velocidade da luz para anunciar que ela era uma constante universal. O princípio de Fick baseia-se no fato de que podemos determinar o fluxo de sangue para um determinado órgão se, na passagem para o órgão, alguma substância X for adicionada ou retirada dele. Precisamos apenas saber a concentração dessa substância, antes e depois de sua adição ou subtração, bem como a quantidade total da substância X adicionada ou subtraída ao sistema. Consideremos como F (mL/min) o fluxo de sangue que queremos determinar. Vamos supor que a substância X em questão seja o oxigênio (O_2) e que o órgão seja o pulmão. Seja C_1 (g/mL) a concentração de O_2 no sangue entrando no pulmão e C_2 (g/mL) a concentração de O_2 no sangue saindo do pulmão. Q é a quantidade de O_2 adicionada ao sangue, a cada minuto, em sua passagem pelo pulmão (g/min). Assim, FC_1 = quantidade total da substância O_2 entrando no pulmão a cada minuto (mL/min \times g/mL = g/min). A adição será feita no volume deste sangue que passa em 1 minuto (g/min) e FC_2 será a quantidade de O_2 saindo do pulmão a cada minuto (g/min). A diferença $FC_2 - FC_1$ é igual à quantidade Q adicionada ao sangue, pelo pulmão, a cada minuto.

$$\text{Fluxo sanguíneo pulmonar} \times ([O_2]_{AP} - [O_2]_{VP}) = \text{Taxa metabólica basal}$$

onde AP e VP são, respectivamente, artéria pulmonar e veia pulmonar e a taxa metabólica basal (TMB) corresponde ao consumo de O_2 , que deve ser idêntico à captação pulmonar de O_2 .

Conclui-se que:

$$DC = FSP = \frac{TMB}{[O_2]_{AP} - [O_2]_{VP}} \text{ (mL / min)}$$

Se o órgão em questão for o pulmão e a substância X for o oxigênio, estaremos medindo o débito cardíaco, já que pela artéria pulmonar passa, como já sabemos, todo o fluxo sanguíneo que se origina no ventrículo direito. Nas próprias palavras de Fick, em meio a muitas controvérsias (estamos falando de 1870) sobre o valor do volume sistólico, com estimativas variando entre 45 mL e 180 mL, “é surpreendente que ninguém tenha chegado ao seguinte procedimento, pelo qual este importante valor pode ser obtido, por determinação direta, pelo menos em animais. Mede-se quanto oxigênio um animal absorve do ar num determinado tempo e quanto de CO_2 é eliminado. Durante esse tempo retira-se uma amostra de sangue arterial e uma de sangue venoso; nas duas amostras determina-se o conteúdo de O_2 e de CO_2 . A diferença no conteúdo de O_2 nos dá a quantidade de oxigênio que cada mililitro de sangue carrega na sua passagem pelo pulmão; como sabemos a quantidade total de oxigênio que foi absorvida nesse tempo determinado, podemos calcular quantos mililitros

de sangue passaram pelos pulmões nesse mesmo tempo, ou se dividirmos esse valor pelo número de batimentos cardíacos, quantos mililitros de sangue são ejetados em cada batimento. O cálculo semelhante feito com os dados do CO_2 nos dará uma determinação com o mesmo valor, o que nos provê de um controle para o cálculo”.

A partir desses conceitos simples e baseados em dados experimentais obtidos por outros autores em cães, Fick chegou ao resultado de 77 mL para o volume sistólico no homem, um valor compatível com os valores médios.

Esse método, quando usado para o cálculo do débito cardíaco, é também chamado de **Método Direto de Fick** e pode ser enunciado de modo bastante conciso: o ritmo de oxigênio absorvido por minuto dividido pela diferença artério-venosa no conteúdo de oxigênio, nos dá o fluxo de sangue fluindo pelos pulmões que, por sua vez, representa o débito cardíaco.

Um exemplo numérico facilitará nosso entendimento. Suponhamos que a absorção de oxigênio é de 250 mL/min e que apenas 5 mL de oxigênio são captados por cada 100 mL de sangue, na passagem pelos pulmões.

Aplicando a Lei de Fick, temos:

$$DC = \frac{250 \text{ (mL / min)}}{0,05 \text{ (mL de } O_2 \text{ / mL de sangue)}} = 5.000 \text{ mL / min}$$

A Figura 27.10A mostra, esquematicamente, a medida do débito cardíaco feita a partir do consumo de O_2 e da eliminação de CO_2 . No nosso exemplo, em ambos os casos, como era de se esperar, os débitos são iguais.

Embora a formulação de Fick fosse precisa e seu princípio seja a base de todos os outros métodos em uso, com exceção dos baseados no efeito Doppler, isto é, aqueles que usam medidores ultra-sônicos, a obtenção de amostras nas condições preconizadas pelo método não é fácil. Tanto assim que a obtenção de uma amostra de sangue venoso, nas condições ideais de mistura, que deve ser feita através de um cateter colocado dentro do ventrículo direito ou, ainda melhor, na artéria pulmonar, só foi efetivada em 1940. Isto ocorreu na sequência dos experimentos pioneiros de Forsmann em 1929, que praticou o cateterismo cardíaco em si mesmo. Naquele tempo o conceito predominante era o de que o coração tocado por um corpo estranho poderia sofrer parada cardíaca e isto causaria a morte. Em 1956 Forsmann foi merecidamente agraciado, com outros dois cientistas, com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia.

O método exige também a punção de uma artéria para obtenção do sangue arterial. Daí o aparecimento de outros métodos cuja aplicação fosse menos invasiva. Os métodos ultra-sônicos, já mencionados, diferentemente dos eletromagnéticos, permitem medidas de fluxo sem invasões para a colocação de sensores junto às artérias.

Entre as chamadas variações do método de Fick, merece destaque o método de diluição baseado na equação de Stewart-Hamilton que utiliza a diluição de uma substância na corrente sanguínea para medir o débito. Primeiramente, em 1897, não muito depois da formulação de Fick, Stewart demonstrou que o que valia para líquidos parados, medir o volume pela adição de uma substância, um corante, por exemplo, valia também para líquidos em movimento. Estava lançada a base do método de diluição de corante.

Hamilton, em 1948, determinou, com este método, o débito cardíaco. O uso de corante tinha inconvenientes, entre os quais o próprio corante, que obviamente corava o doente e ao mesmo tempo impedia repetições freqüentes da medida, e o fato de que ele não permanece confinado a uma fração do sangue, mas difunde-se para a frente e para trás e não teremos a área de um paralelogramo simples, mas uma curva complexa, como mostrado na Figura 27.10B.

A utilização de "diluição de temperatura" foi o passo seguinte. Agora, o que se injetava não era um corante, mas uma quantidade conhecida de solução fisiológica a deter-

minada temperatura (diferente da temperatura corpórea) e o débito era obtido pela leitura da diluição dessa temperatura, que devia ser distinta da temperatura do corpo humano. Basicamente o método consiste na colocação de um sensor térmico (termistor) na raiz da artéria pulmonar e na injeção rápida de um pequeno volume (2 a 3 mL) de solução fisiológica a 20°C. O sensor registra a curva de resfriamento do sangue.

O uso dos métodos de diluição (com corantes) tinha, além das limitações já apontadas, outras, como as causadas pelo efeito de recirculação do corante, que se confundia

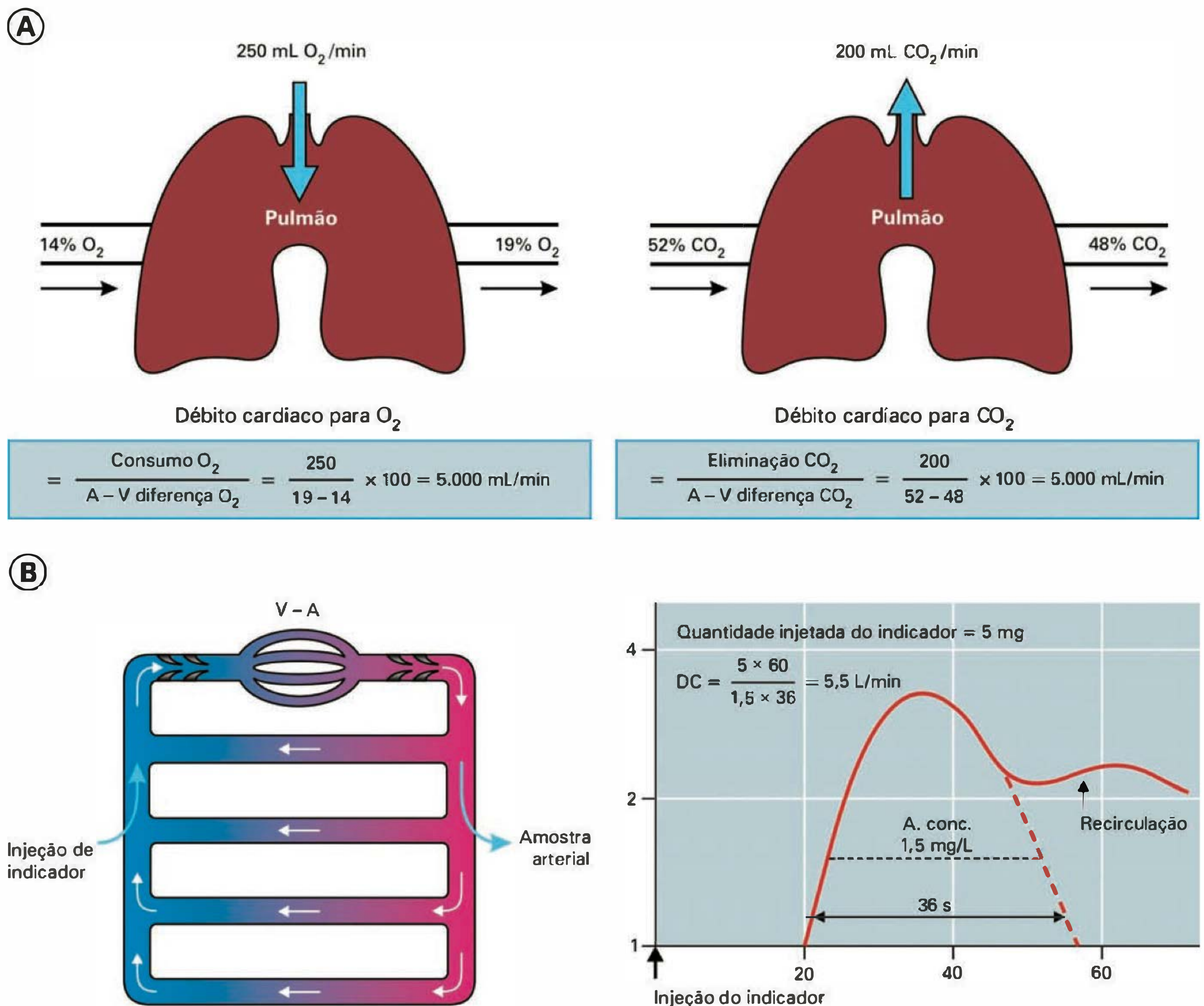


Fig. 27.10 Em (A), medida do débito cardíaco pelo método de Fick direto. O débito cardíaco, no caso representado pelo fluxo de sangue na artéria pulmonar, é dado pela equação $DC \text{ (L/min)} = \text{consumo de oxigênio (mL/min)} / C_A \text{ (concentração arterial de O}_2 \text{ (mL/100 mL))} - C_V \text{ (concentração venosa de O}_2 \text{ (mL/100 mL))}$. O mesmo cálculo é possível utilizando-se agora a eliminação de CO₂. Em (B), medida do débito pela injeção de corante. Este método não é mais usado hoje em dia, tendo sido substituído pela injeção de solução salina em temperatura diferente da corpórea. Nos dois casos as curvas são semelhantes, só que quando usamos diferença de temperatura evitamos o artefato da recirculação assinalado na figura. Em (B) o cálculo do débito parte dos seguintes valores: (1) quantidade injetada do corante = 5 mg multiplicado por 60 para obtermos o débito por minuto; (2) concentração do corante no sangue pelo sensor em 36 segundos. Como a concentração do corante já é dada em litros, não há necessidade de multiplicar por 1.000 e o resultado obtido é um débito cardíaco já expresso em litros/minuto.

com a curva obtida pela passagem inicial do corante. O cálculo exige algum trabalho para se obter o perfil puro da curva, sem o efeito de recirculação e, portanto, sua área.

No caso de se usar como traçador a temperatura, esse efeito de recirculação não está presente, obviado pela dissipação do calor resultante da mudança de temperatura. A curva é semelhante à obtida pela injeção do corante com a vantagem de não ter o efeito de recirculação. Além dessa vantagem, também é notável o fato de não se injetar substância estranha (corantes), o que permite repetições freqüentes. Também não é necessária coleta de sangue arterial. Modernamente, os médicos e fisiologistas não mais precisam se preocupar com os cálculos integrais ou logarítmicos para obter o débito, uma vez que os aparelhos destinados a este fim possuem um sistema computadorizado que, cumpridas as exigências do método quanto a volume e temperatura da solução fisiológica a ser injetada, fornecem de imediato o débito cardíaco e outros índices a ele relacionados. Esses aparelhos são os que comumente vemos em laboratórios de fisiologia cardiovascular e nos hospitais, em Unidade de Tratamento Coronário ou salas de Tratamento Intensivo (UTI).

Mas qual é a equação usada nesses métodos de diluição e que é muitas vezes conhecida como equação de Stewart-Hamilton?

$$\text{Débito cardíaco} = \frac{\text{Miligramas de corante injetado}}{\text{Concentração média do corante} \times \text{Duração da curva em segundos}}$$

Como o que desejamos é o débito cardíaco por minuto, normalmente multiplicamos o numerador por 60, ficando a equação:

$$DC = \frac{I \times 60}{C \times T}$$

onde

I = quantidade do corante injetado (mg)

C = concentração do corante no sangue arterial (mg/mL)

T = tempo de passagem do sangue pelo sensor (s).

O resultado final será dado em mL/min; se desejarmos obter o resultado final em litros por min deveremos dividir o valor achado por 1.000. O curioso é que esta equação de Stewart-Hamilton é idêntica à de Fick que já mostramos, pois trata-se de uma quantidade I injetada num tempo T, no caso do cálculo de Fick, o oxigênio consumido num certo tempo (no nosso cálculo, chamamos isso de Q) dividido por uma diferença de concentração. No caso do cálculo de Fick, este valor era dividido pela diferença artério-venosa ($C_2 - C_1$) de oxigênio (g/mL), aqui pela concentração arterial do corante no sangue arterial (C), porque como o corante ou a variação de temperatura não existiam antes no sangue venoso, não há presença de C_1 que, no caso, fica igual a zero.

Como já havíamos expressado, o princípio de Fick é válido se utilizarmos diferença na concentração de gases, injeção de corantes, injeção de líquido em temperatura diferente do sangue, ou seja, é válido toda vez que pudermos determinar a quantidade adicionada ou subtraída de uma substância (corante, oxigênio, gás carbônico), ou de uma propriedade (temperatura) a um volume desconhecido, desde que possamos determinar as variações de concentra-

ção da substância ou as variações numéricas da propriedade (temperatura). Essa medição vale também para a vazão do coração, de um rio ou mesmo de uma barragem.

Qual método empregar? No hospital e sobretudo nas UTIs, em que medidas terapêuticas são tomadas a partir dos resultados e decisões importantes são também feitas a partir delas (síndrome de baixo débito na insuficiência cardíaca, síndrome de alto débito do choque infeccioso), a diluição de temperatura reina absoluta. Nos doentes ambulatoriais, em que exames complementares confirmarão ou não diagnósticos clínicos, as medidas feitas através de ecocardiografia são mais do que suficientes, considerando a precisão deste método e sua característica absolutamente não-invasiva.

Quadro 27.4 Representação gráfica da engenhosa comparação que foi formulada por Burton em 1963

Num suposto jogo de futebol uma catraca deixa de assinalar o número de passantes. Como é muito importante anunciar o número de espectadores antes do fim do jogo, apela-se para o princípio de Fick para saber o número de espectadores que por ali passaram. Sabe-se a quantidade de dinheiro que a bilheteria daquela catraca arrecadou (Q). Sabe-se também que cada torcedor deixou, ao passar por ela, R\$ 5,00, ou seja, se tinha R\$ 10,00 antes, ficou apenas com R\$ 5,00. Divide-se o total arrecadado por 5 e tem-se o número de torcedores que por ali passaram.

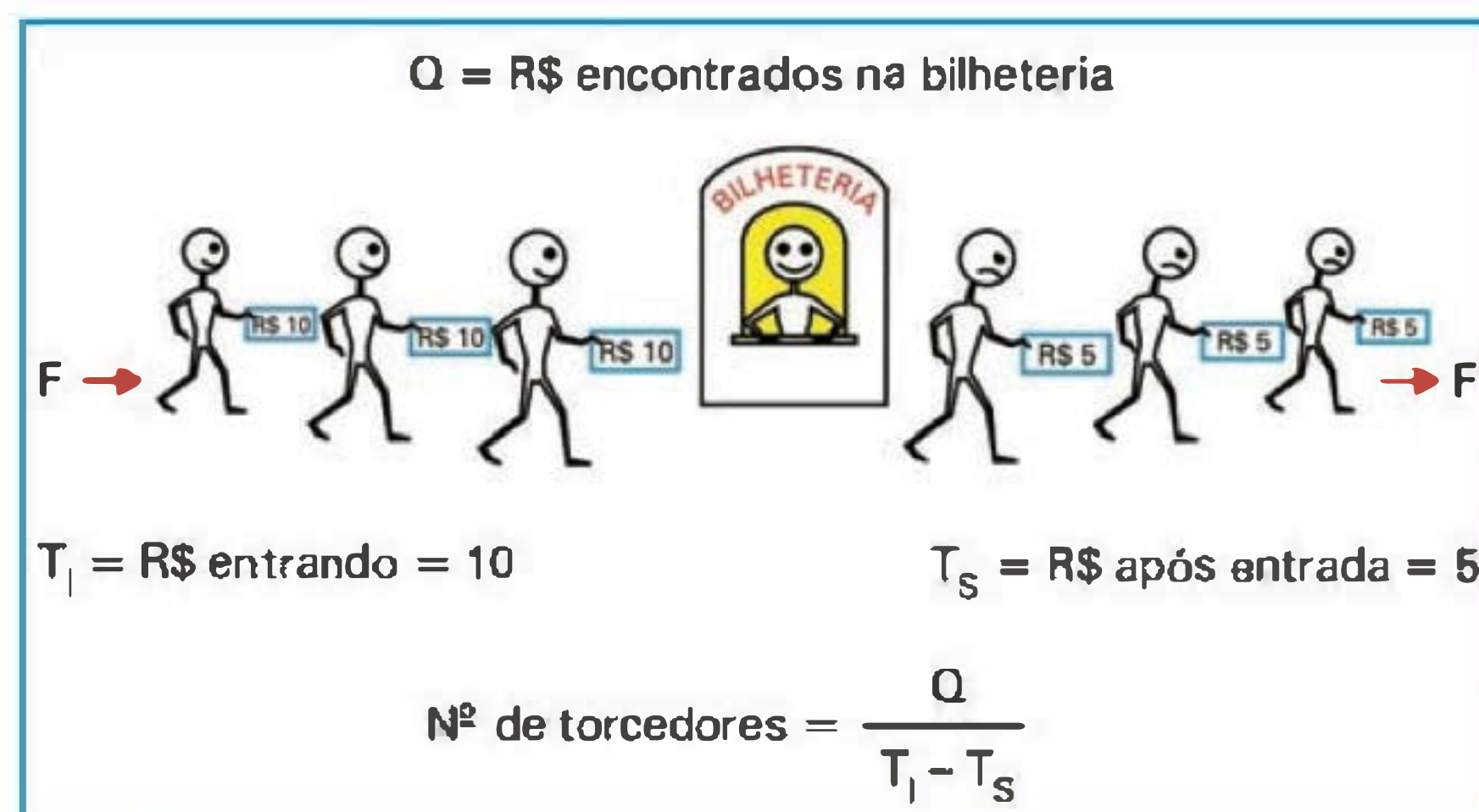


Fig. 27.11 Representação da proposta formulada por Burton.

LEITURA ADICIONAL

1. Burton AC. *Physiology and Biophysics of the Circulation. An Introductory Text*. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1972.
2. Fishman AP, Richards DW (eds.). *Circulation of the blood. Men and ideas*. Am Phys Soc, Bethesda, 1982.
3. Levick JR. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. London: Arnold Publishers, 2004.
4. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's Blood Flow in Arteries*. New York: Oxford University Press, 2005.
5. Page E, Fozzard HA, Solaro RJ (eds.). *Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System. Volume I: The Heart*. New York: Oxford University Press, 2002.
6. Shepherd JT, Vanhoutte PM. *The Human Cardiovascular System. Facts and Concepts*. New York: Raven Press, 1979.

REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

José Geraldo Mill

Pressão arterial**Mecanismos gerais de regulação da pressão arterial****Regulação neural da pressão arterial**

Controle parassimpático

Controle simpático

O reflexo do barorreceptor**Sistema renina-angiotensina-aldosterona****Vasopressina (hormônio antidiurético)****PRESSÃO ARTERIAL**

A **pressão arterial (PA)** é uma das variáveis hemodinâmicas de medida mais comum, pois, além de ser aferida de modo relativamente fácil, pode fornecer informações importantes sobre a homeostase cardiovascular. É necessário, entretanto, compreender em que consiste a pressão arterial e de que fatores ela depende, para se entenderem adequadamente os mecanismos neurais e humorais envolvidos na sua regulação.

A pressão arterial, como o próprio nome indica, é a pressão existente dentro das grandes artérias. O valor da PA é muito diferente em diversos locais da circulação. Quando se deseja obter o valor da PA de uma pessoa, faz-se, em geral, essa medida no braço, pois a artéria braquial fica, aproximadamente, na altura da raiz da aorta. Portanto, ao aferirmos a pressão na artéria braquial estamos, na verdade, aferindo a pressão que o sangue exerce sobre as paredes da aorta torácica. Como ao longo das grandes artérias a pressão é relativamente constante, a PA medida na artéria braquial passou a ser considerada a medida padrão da pressão nas grandes artérias.

A pressão que um líquido apresenta dentro de um sistema de tubos corresponde à força que este exerce contra as paredes que o contêm (**Pressão = Força/Área**). Portanto, a PA é uma medida da força exercida pelo sangue contra as paredes das grandes artérias. A pressão **estática** num vaso de paredes elásticas aumenta diretamente com o volume de líquido no interior do vaso e este aumento depende

das características elásticas da parede. A pressão **dinâmica** num vaso cilíndrico depende de outros fatores, dos quais o mais importante é a energia cinética da massa líquida contida no vaso.

Uma dada massa líquida, impulsionada com certa velocidade, tem **energia cinética**. Ao encontrar uma região de resistência onde a velocidade tende a diminuir, ocorre um aumento de pressão. Isso porque a soma de energia cinética e energia potencial da massa líquida deve manter-se constante (não havendo atrito). Se considerarmos a área total dos grandes vasos arteriais como aproximadamente constante (o que constitui uma aproximação, pois o volume das artérias sofre pequeno incremento durante a sístole), a quantidade de sangue dentro das artérias irá depender dos fluxos de entrada (débito cardíaco) e de saída (migração do sangue das artérias de maior calibre para a microcirculação). Esta dinâmica está representada na Figura 28.1, onde vemos que a quantidade de sangue dentro das artérias num determinado momento irá depender do fluxo de sangue que o ventrículo esquerdo ejeta para dentro do sistema arterial e do ritmo de esvaziamento do sangue dos grandes vasos arteriais para a circulação periférica. O efluxo de sangue do sistema arterial para a microcirculação depende, em larga escala, da resistência vascular periférica, a qual se localiza principalmente nas arteríolas. Como a quantidade de sangue dentro da árvore arterial não é constante, mas varia com os fluxos de entrada (débito sistólico) e de saída do sangue para a microcirculação, a pressão arterial também adquire um caráter pulsátil, isto é, varia continuamente durante o ciclo cardíaco desde um valor máximo (também chamado de **pressão arterial sistólica**, porque coincide com a sístole ventricular) até um valor mínimo, a **pressão arterial diastólica**, que consiste no menor valor de pressão dentro das artérias, fato que ocorre no final da diástole ventricular (Figura 28.1).

É importante acrescentar que a área da secção transversal da rede arterial não é absolutamente fixa, pois a mesma varia durante o ciclo cardíaco, e mesmo ao longo da vida do mesmo indivíduo, pois as grandes artérias são vasos essencialmente elásticos. Assim, a complacência das artérias também influi na capacidade do sistema arterial de

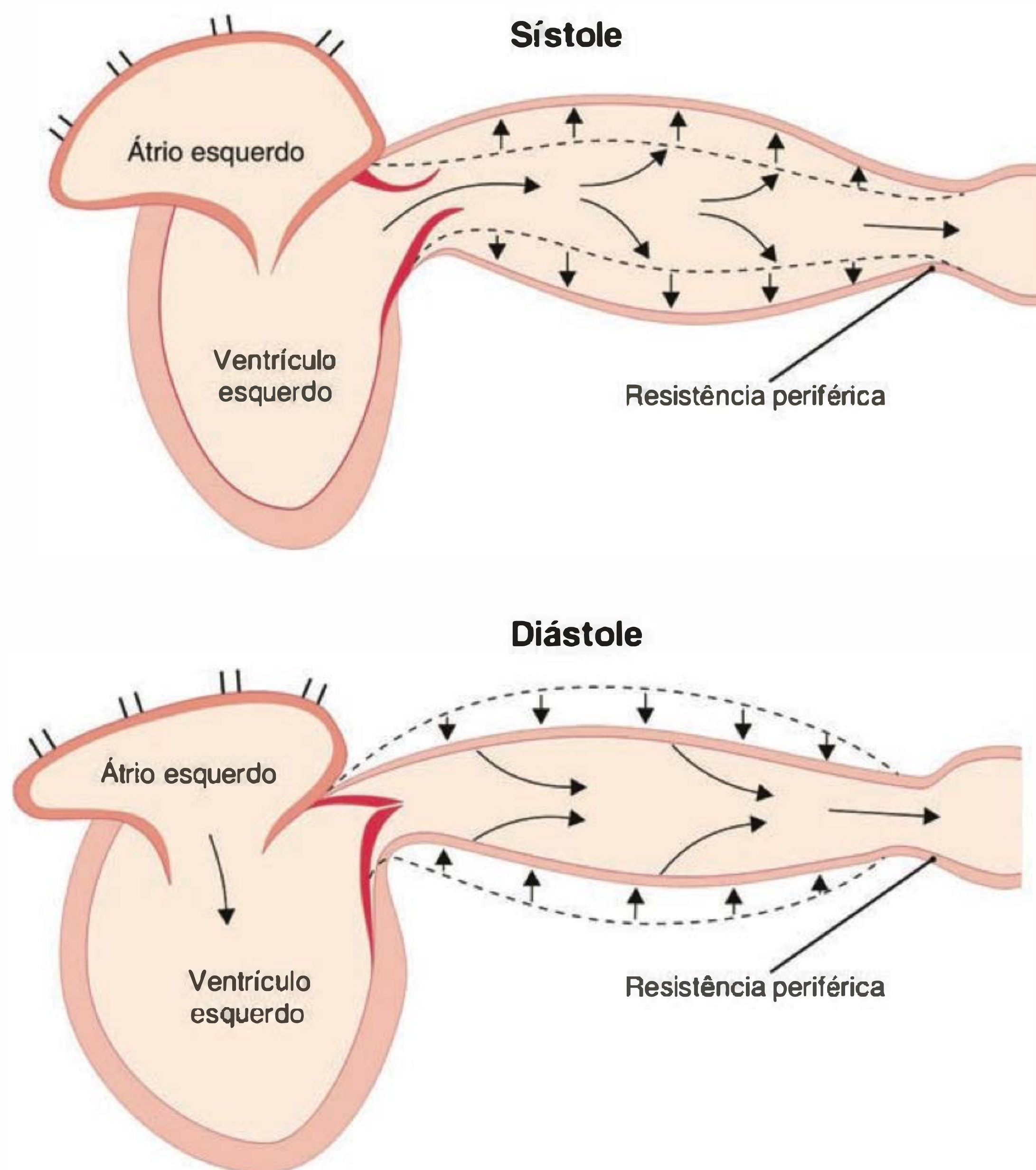


Fig. 28.1 Representação esquemática dos fluxos de entrada e saída de sangue dentro das grandes artérias. Na sístole o ventrículo esquerdo ejeta o sangue para dentro do sistema arterial produzindo dilatação das artérias, que são vasos essencialmente elásticos. Quando o ventrículo esquerdo relaxa, a válvula aórtica fecha e o trabalho produzido pela contração ventricular, acumulado sob a forma de energia elástica nas grandes artérias, irá auxiliar a impulsionar o sangue em direção à microcirculação. A resistência arteriolar é o principal sítio da resistência periférica total. As flutuações de curto prazo da pressão arterial são fortemente influenciadas pelos fluxos de entrada (débito sistólico) e de saída do sangue das grandes artérias, o que é modulado pelo tono arteriolar.

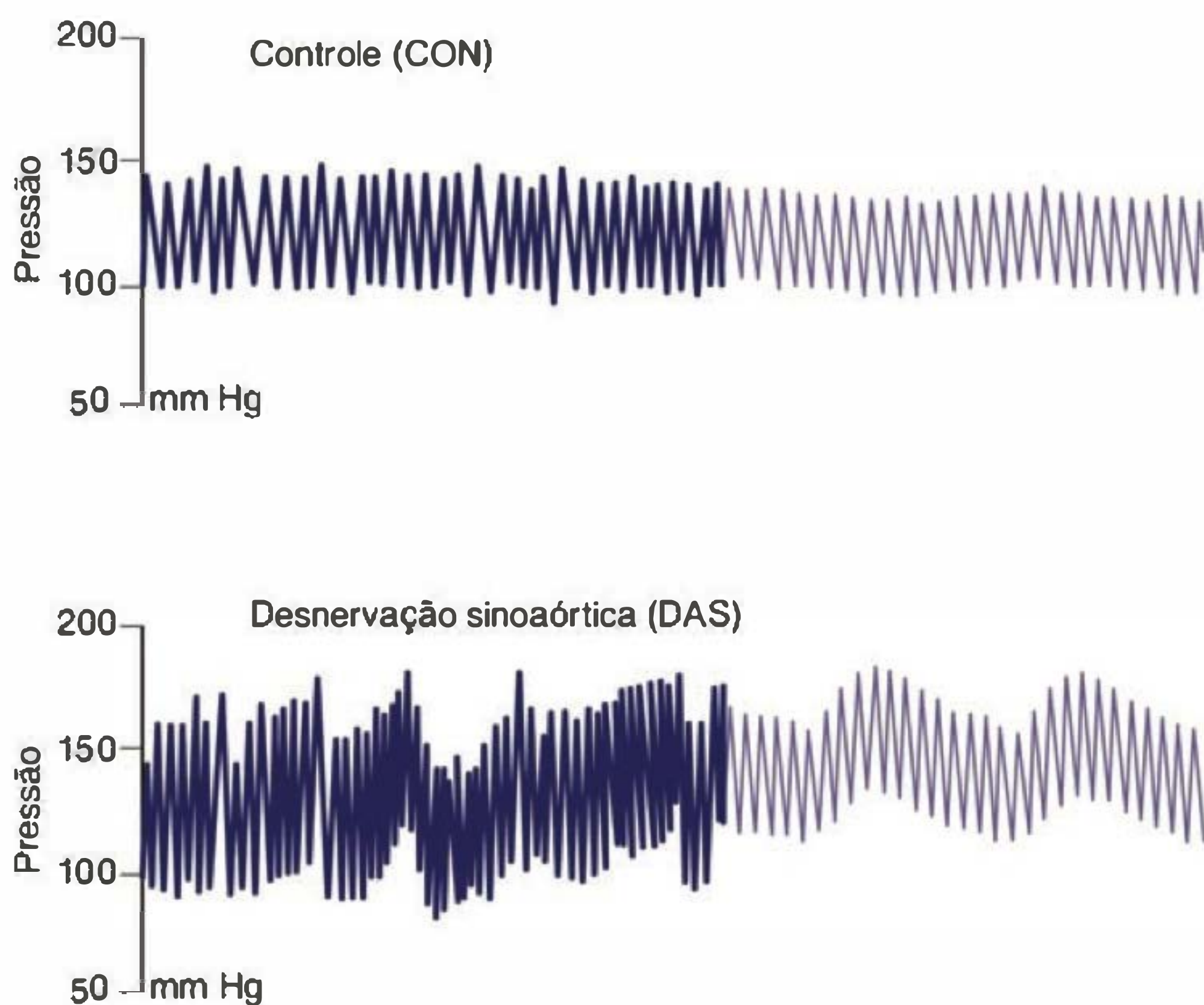


Fig. 28.2 Registro direto da pressão arterial em rato controle e em rato com desnervação dos pressorreceptores sinoaórticos. A parte esquerda do registro foi feita com velocidade mais baixa. Aumentando-se a velocidade do registro (à direita), podem-se observar as variações da pressão sistólica e diastólica batimento a batimento cardíaco. Observar que estas variações são nitidamente maiores nos animais nos quais os pressorreceptores não estão funcionando. (Modificado de Krieger EM, Salgado HC, Michelini LC. Resetting of the barorreceptors. In: Guyton AC, Hall JE (eds.). *Cardiovascular Physiology IV. International Review of Physiology*, vol. 26, Baltimore: University Park Press, 1982, p. 119-146.)

acomodar a massa sanguínea ejetada a cada sístole. Como a complacência vascular sofre pequenas variações ao longo da vida (há uma redução de complacência com o envelhecimento), os mecanismos que afetam a pressão arterial, a curto e médio prazos, são aqueles capazes de modular primordialmente a mecânica de contração cardíaca e, conseqüentemente, o débito cardíaco e/ou a resistência vascular periférica. As **arteríolas** constituem o sítio mais importante da resistência hidráulica ao fluxo sanguíneo, pois são vasos que possuem uma grande quantidade de fibras musculares lisas em sua parede. A variação do tono do músculo liso produz modificações apreciáveis do diâmetro vascular e, conseqüentemente, da resistência imposta ao fluxo sanguíneo. Como visto anteriormente, a resistência ao fluxo de um fluido em um tubo varia inversamente à quarta potência do raio. Desta forma, fatores que interferem no tono arteriolar exercem grande influência nos valores da pressão arterial.

Apesar de a PA ser uma variável fisiológica bastante estável, ela costuma sofrer pequenas flutuações a cada batimento cardíaco. Também apresenta flutuações cíclicas em função da respiração, como pode ser observado na Figura 28.2, que mostra o registro da pressão obtido durante um cateterismo arterial. As variações de maior frequência são decorrentes das flutuações do débito sistólico, o qual sofre grande influência das variações do retorno venoso e da capacitância dos vasos pulmonares. O retorno venoso sofre influência importante dos movimentos respiratórios e da posição do corpo no espaço. Se medirmos a pressão arterial de um indivíduo deitado e pedirmos que o mesmo se coloque de pé, e rapidamente obtivermos nova medida da pressão, vamos observar que as pressões não são iguais. Por que isso acontece? Para entender esses ajustes que, como veremos, dependem, em grande parte, do controle do sistema nervoso sobre os batimentos cardíacos e sobre a resistência vascular periférica, há necessidade de se compreender a importância da pressão arterial na homeostase circulatória.

O principal papel do sistema circulatório é fazer o sangue chegar a todos os capilares do organismo em quantidade e pressão suficientes para manter boa perfusão de todos os tecidos. Isso é conseguido através da renovação contínua do líquido tissular, o que é feito de modo permanente nos capilares através dos processos de filtração e reabsorção. A filtração é um processo físico que depende intrinsecamente da existência de uma pressão hidrostática no interior do capilar que seja, a cada momento, maior do que a soma das duas pressões que retêm o fluido dentro dos capilares: a pressão oncótica do sangue e a pressão hidrostática tecidual. A pressão hidrostática capilar depende da existência de uma pressão adequada nas artérias, isto é, a montante dos capilares. Portanto, para que os capilares possam funcionar adequadamente é necessário que exista uma diferença de pressão entre as grandes artérias e a microcirculação, suficiente para deslocar o sangue em direção aos tecidos periféricos. É necessário lembrar que esse deslocamento de sangue se faz com gasto de energia. O coração é a principal bomba circulatória, sendo capaz, através da contração ventricular, de fornecer ao sangue energia sob a forma de velocidade (energia cinética) e pressão (energia potencial). Quando um indivíduo está deitado e rapidamente coloca-se de pé, há uma súbita queda do retorno venoso, pois o sangue agora precisa chegar ao átrio direito migrando contra a força gravitacional. A redução momen-

tânea do retorno venoso determina queda do débito sistólico. Desta forma, se o efluxo do sangue das grandes artérias para a microcirculação permanecer constante, haverá redução momentânea do conteúdo de sangue dentro das grandes artérias. A conseqüência será uma pequena queda na PA. No caso sob análise, a queda maior será na circulação cerebral, podendo dificultar, por pequeno intervalo de tempo, o aporte de oxigênio ao sistema nervoso. Para recompor a homeostase circulatória há necessidade de haver pequeno aumento da pressão arterial. Essa resposta é mediada, como veremos adiante, pela ação dos barorreceptores e vai permitir a recomposição do fluxo sanguíneo na circulação cerebral na nova posição do corpo. Portanto, muitas das variações da pressão arterial que ocorrem ao longo do dia (mudança de posição do corpo, exercício físico etc.) são necessárias para manter a normalidade da função capilar em todo o organismo. Alguns destes ajustes, como aquele que ocorre na mudança de posição do corpo, devem ser bastante rápidos. Outros, como no caso do exercício físico, devem ser mais lentos e mantidos por maior tempo. Do mesmo modo que existem ajustes pressóricos que adaptam melhor o indivíduo a uma situação específica, existem também situações de desajuste da PA porque os mecanismos de controle passaram a operar de maneira inadequada. Em tais situações aparecem distúrbios de regulação da pressão, sendo o mais comum deles a **hipertensão arterial**, doença na qual a pressão é mantida em valores permanentemente elevados, mesmo no estado de repouso. Em outras situações, a pressão arterial pode diminuir e se manter em valores muito baixos, isto é, em valores insuficientes para manter a homeostase da microcirculação. Isso ocorre quando a pressão existente nas grandes artérias se torna insuficiente para que os capilares de todo o organismo mantenham os processos de filtração e reabsorção em equilíbrio e dentro de limites que sejam suficientes para manter o aporte de oxigênio normal para os tecidos. Quando a pressão é tão baixa que a função capilar encontra-se totalmente prejudicada, tem-se o que se denomina **choque cárdio-circulatório**, ou simplesmente **choque**. Nesses casos, a redução da oferta de oxigênio e o acúmulo de metabólitos tóxicos nos tecidos podem comprometer seriamente todo o organismo, principalmente os órgãos mais nobres, como fígado, coração e cérebro, e levar o indivíduo à morte.

MECANISMOS GERAIS DE REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Do ponto de vista físico, a pressão de um fluido dentro de um sistema de tubos é dada pela Equação 1:

$$\begin{aligned} \text{Diferença de pressão} &= \text{Fluxo} \times \text{Resistência} \\ \text{ou } \Delta P &= F \times R \end{aligned} \quad (1)$$

Considerando a situação do sistema cardiovascular, a Equação 1 pode ser escrita da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \Delta P (\text{circulação geral}) &= \text{Débito Cardíaco} \times \\ &\quad \text{Resistência Periférica} \\ \text{ou } \Delta P &= DC \times RPT \end{aligned} \quad (2)$$

Ora, o ΔP na grande circulação é a diferença entre a pressão medida na raiz da aorta (P_{aorta}) e a pressão no átrio direito,

também denominada pressão venosa central (PVC). Então a Equação 2 pode ser reescrita da seguinte forma:

$$P_{\text{aorta}} - \text{PVC} = \text{DC} \times \text{RPT} \quad (3)$$

Como a PVC é muito próxima a zero, pode ser excluída da Equação 3. Resta na equação a P_{aorta} , que vem a ser justamente a pressão arterial (PA). Como o débito cardíaco é dado pelo produto do débito sistólico (DS) e frequência cardíaca (FC), chega-se à Equação 4, que mostra o conjunto de variáveis fisiológicas que estão envolvidas mais diretamente no valor da pressão arterial:

$$\text{Pressão Arterial} = (\text{DS} \times \text{FC}) \times \text{Resistência Periférica} \quad (4)$$

Desta forma, o valor que a PA assume num determinado momento irá depender do funcionamento cardíaco (DS e FC) e do tono ou grau de contração do músculo liso das arteríolas, responsável pelo maior componente da resistência periférica total (RPT).

O DS, a FC e a RPT são modulados por mecanismos neurais e humorais. O controle neural é determinado em grande parte pela modulação do tono simpático dirigido para o coração e arteríolas. O controle humoral, por sua vez, é feito por um grande conjunto de substâncias químicas lançadas na circulação e que atuam como hormônios ou por agentes químicos de ação local (agentes parácrinos ou autócrinos). Analisando-se essa questão do ponto de vista mais geral, pode-se dizer que o controle neural é mais eficiente para produzir os ajustes rápidos da pressão arterial, isto é, aqueles que ocorrem a cada momento, como, por exemplo, nas mudanças posturais, no esforço físico executado no trabalho ou no exercício e no ciclo vigília-sono. Para a regulação de longo prazo, tanto os mecanismos neurais como humorais estão envolvidos.

A regulação neural é feita pelo sistema nervoso autônomo atuando no coração (através de sua influência sobre a frequência e força dos batimentos cardíacos) e nos vasos periféricos, principalmente nas arteríolas, pois é nesse local que existe maior possibilidade de variar a resistência periférica total. No controle neural da pressão, cabe destaque para o papel do barorreflexo ou reflexo dos pressorreceptores do seio carotídeo. O controle humoral é feito por uma enorme variedade de substâncias (hormônios e mediadores químicos de produção e ação local) que interferem, principalmente, na modulação do tono arteriolar. Neste caso, exerce um papel de grande significância o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

REGULAÇÃO NEURAL DA PRESSÃO ARTERIAL

Como visto, a pressão arterial pode ser modificada por alterações da frequência cardíaca, débito sistólico e resistência periférica. Estas três variáveis são fortemente influenciadas pelo sistema nervoso autônomo, tanto pela divisão simpática como pela parassimpática. O papel do parassimpático no controle da pressão arterial é mais restrito. O simpático, por sua vez, dada a grande distribuição de suas fibras no sistema cardiovascular, possui elevada capacidade de ajuste pressórico por ser capaz de modular todas as três variáveis diretamente envolvidas na regulação da pressão. Já o parassimpático é capaz de controlar, com maior precisão, apenas a frequência cardíaca, atuando através das fibras do nervo vago que

se dirigem para o coração. Os vasos sanguíneos, salvo algumas exceções, como na genitália, são desprovidos de inervação parassimpática.

Controle parassimpático

Os neurônios pré-ganglionares vagais localizam-se no bulbo em dois grandes núcleos, denominados **núcleo motor dorsal do vago** e **núcleo ambíguo**, cujos axônios fazem sinapse com os corpos celulares de gânglios situados nas paredes do coração, notadamente nos átrios e em regiões próximas aos nódulos cardíacos, os chamados "gânglios intramurais". As fibras pós-ganglionares vão inervar, principalmente, o nódulo sinusal, a musculatura atrial e o nódulo atrioventricular. A inervação parassimpática direcionada para as fibras cardíacas ventriculares é bastante escassa. A estimulação das fibras parassimpáticas determina liberação de acetilcolina que, atuando nos receptores muscarínicos, aumenta a condutância ao potássio e diminui a condutância ao cálcio. Dada a distribuição das fibras vagais no coração, tais efeitos ocorrem, principalmente, nos nódulos e na musculatura atrial. Desta forma, a descarga vagal direcionada para o coração determina hiperpolarização das células nodais, produzindo bradicardia e aumento do tempo de condução do impulso cardíaco através do nódulo atrioventricular. Os efeitos nas correntes iônicas de potássio e cálcio também determinam encurtamento da duração do potencial de ação e redução da força de contração, efeito este mais proeminente na musculatura atrial. Portanto, durante uma descarga vagal a frequência cardíaca cai e ocorre também diminuição do débito cardíaco. De acordo com a Equação 2, esses efeitos determinam queda da PA. É importante ressaltar que a participação do nervo vago no controle usual da PA é bastante restrita, só ocorrendo em situações excepcionais, como durante a distensão de vísceras abdominais e na ativação de reflexos que ativam a via eferente vagal.

Controle simpático

Os gânglios simpáticos, que constituem a cadeia látero-vertebral do simpático, recebem inervação de neurônios situados na coluna intermédio-lateral nos segmentos torácico e lombar da medula espinal. Destes gânglios projetam-se fibras simpáticas pós-ganglionares que se dirigem para o coração e para a circulação, onde inervam o músculo liso existente nas artérias, arteríolas, vênulas e veias. O **tono simpático** é dado pela frequência de descarga de potenciais de ação nessas fibras simpáticas. O grau do tono, isto é, o nível em que o tono é ajustado, é determinado por uma rede complexa de informações oriundas de receptores periféricos que monitoram continuamente a pressão arterial (barorreceptores), o volume sanguíneo (receptores de volume nos átrios) e os níveis de O_2 , CO_2 e pH do sangue (quimiorreceptores). Essas informações são integradas em grupos neuronais do bulbo que, de acordo com as informações recebidas, aumentam ou diminuem a atividade simpática dirigida para as arteríolas, o que irá aumentar ou diminuir o tono vasomotor e a resistência periférica. De modo similar, é modulada a atividade simpática dirigida para o coração, que irá influenciar a frequência cardíaca e a força de contração ventricular, já que uma extensa rede de fibras pós-ganglionares simpáticas se distribui por todo o coração, incluindo

os nódulos e a musculatura atrial e ventricular. Portanto, os núcleos bulbares têm um papel fundamental na regulação de um conjunto de variáveis fisiológicas que interferem diretamente com a regulação da pressão arterial. O aumento da atividade eferente simpática determina:

- Aumento da **freqüência cardíaca e da força de contração do coração**, o que proporciona aumento do débito cardíaco;
- Aumento do **tono arteriolar** e, conseqüentemente, da resistência vascular periférica;
- Aumento do **tono nas vênulas**, facilitando o retorno venoso e deslocando sangue do lado venoso, que possui alta capacitância e baixa pressão, para o lado arterial da circulação.

Vê-se, por estes mecanismos, que a modulação da atividade simpática exercida pelo sistema nervoso é capaz de ajustar a PA para valores desejáveis e necessários para as condições do organismo naquele momento (p. ex., repouso, atividade física e sono), mediante interferência nos principais componentes que controlam a pressão, conforme a Equação 4. Dada a amplitude dos efeitos simpáticos sobre as variáveis que controlam a pressão arterial, o nível de tono simpático passa a ser um componente da mais alta importância para os ajustes pressóricos, tanto de curto prazo como de longo prazo.

Uma questão que aparece neste momento é a seguinte: que fatores são capazes de aumentar ou reduzir a atividade dos grupos neuronais bulbares (bulbo ventrolateral rostral e bulbo ventrolateral caudal) que modulam a atividade simpática dirigida para o coração, vasos sanguíneos e medula adrenal? As áreas do tronco cerebral envolvidas na gênese do tono simpático recebem um grande número de informações originadas em receptores sensoriais periféricos, além de conexões de outras regiões do encéfalo, incluindo córtex cerebral e hipotálamo. Dentre as aferências periféricas, são muito importantes na regulação da pressão arterial aquelas originadas nos pressorreceptores, que informam o valor da pressão arterial, bem como dos quimiorreceptores do corpúsculo carotídeo e do arco aórtico, que informam a concentração de O_2 no sangue arterial. Os núcleos bulbares de regulação simpática ainda recebem uma enorme gama de aferências provenientes de regiões mais altas do sistema nervoso. Cabe destaque, por exemplo, para as vias provenientes do córtex, que fazem sinapses no hipotálamo, as quais são responsáveis pela taquicardia e aumento da pressão arterial durante várias situações comportamentais, incluindo raiva, excitação sexual e atividade física. Existem, ainda, aferências provenientes da formação reticular mesencefálica, que determinam aumento da atividade simpática na ocorrência de dor, decorrendo destas a taquicardia e o aumento de pressão observadas nessa condição.

O REFLEXO DO BARORRECEPTOR

Os barorreceptores ou receptores de pressão são estruturas sensíveis ao estiramento que estão localizadas em vasos sanguíneos. Como são sensores de estiramento, eles conseguem detectar variações da pressão no interior das cavidades preenchidas com sangue. Portanto, quando localizados nas paredes das artérias, funcionam como sensores da PA.

O **seio carotídeo**, situado na raiz da carótida interna, um pouco acima da bifurcação da carótida comum, contém o principal conjunto de células com propriedades barorreceptoras do organismo (Figura 28.3). As células barorrecep-

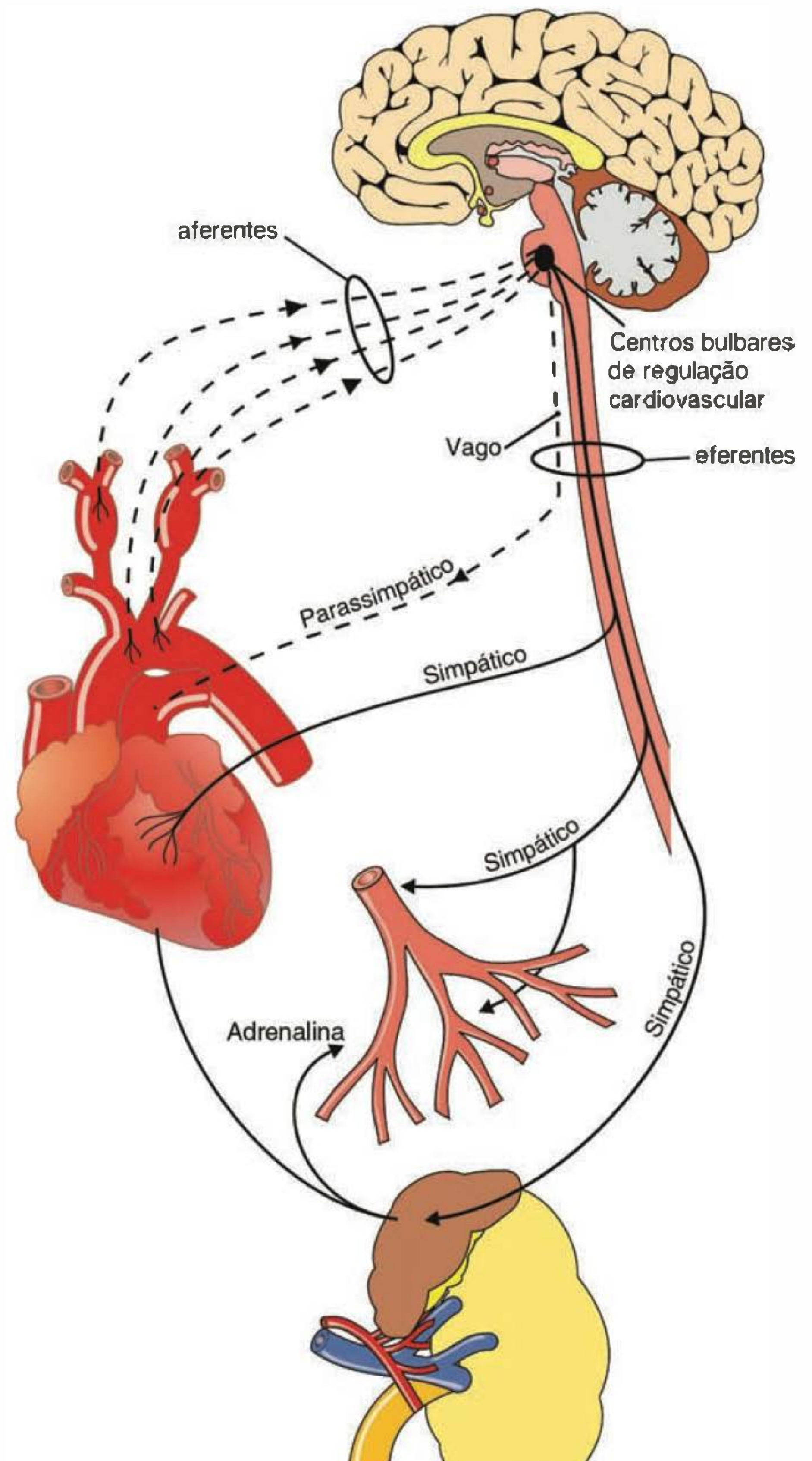


Fig. 28.3 Principais componentes responsáveis pelo reflexo dos pressorreceptores. Fibras aferentes dos nervos glossofaríngeo e vago (linhas descontínuas) fazem sinapse no núcleo do trato solitário situado no tronco cerebral. O aumento da atividade aferente oriunda dos pressorreceptores (que ocorre pelo aumento da pressão arterial) inibe a atividade simpática originada nos centros bulbares de controle cardiovascular e dirigida para coração, vasos sanguíneos e supra-renal. O oposto ocorre na queda da pressão. A diminuição da atividade dos barorreceptores remove a inibição dos centros bulbares e a atividade simpática aumenta, ocorrendo então taquicardia, vasoconstrição periférica e aumento da liberação de adrenalina para a circulação. (Modificado de Schauff C, Moffett D, Moffett S. *Fisiologia Humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.)

toras se comunicam com neurônios aferentes dos nervos glossofaríngeo e vago. Quando há aumento da pressão arterial o pressorreceptor é submetido a estiramento, dando origem a potenciais de ação. Como ocorre também em outros mecanorreceptores, os receptores de pressão são constituídos por células especializadas que conseguem transformar um sinal mecânico (estiramento) em potenciais elétricos em terminações nervosas aferentes. A frequência de descarga de potenciais de ação originados nos pressorreceptores aumenta quando há elevação da pressão arterial. Esses sinais dirigem-se para o **núcleo do trato solitário** (NTS), localizado no tronco cerebral, através das fibras aferentes dos nervos glossofaríngeo e vago. Como consequência, há inibição da atividade de neurônios que determinam aumento de atividade nos nervos simpáticos dirigidos para o coração e vasos sanguíneos. Portanto, o aumento da pressão arterial produz uma resposta reflexa de diminuição da atividade simpática, ocorrendo, então, bradicardia e queda da resistência periférica total. A queda

Quadro 28.1 O barorreflexo e a regulação fina da pressão arterial

Uma ilustração do papel dos barorreceptores nos ajustes de curto prazo da pressão arterial é mostrada na Figura 28.2. Trata-se de um registro direto da pressão em rato acordado. O traçado superior foi obtido em rato normal. Pequenas oscilações da pressão arterial sistólica e diastólica podem ser observadas. O registro inferior é de um animal que sofreu desnervação dos pressorreceptores. Nesse caso o sensor não é mais capaz de sinalizar o valor da pressão arterial para o tronco cerebral. Desta forma a regulação neural fica muito prejudicada e a pressão arterial sofre grandes oscilações, ora para cima, ora para baixo. Na verdade, aumenta a variabilidade da pressão, o que dificulta a manutenção de um aporte estável de sangue para os diversos territórios circulatórios, notadamente para o encéfalo.

Os impulsos nervosos gerados no seio carotídeo têm como principal função inibir a atividade tônica de neurônios simpáticos dirigida para o coração, arteríolas e vênulas e aumentar a atividade do nervo vago dirigida para o coração. O funcionamento inadequado deste mecanismo pode ocorrer por defeito no sensor de pressão, sendo mais comum na aterosclerose avançada da raiz da carótida primitiva. Pode também ocorrer por alterações na integração central do reflexo ou, ainda, por funcionamento inadequado da principal via eferente do reflexo, os nervos simpáticos. Em qualquer um destas situações o sistema tem dificuldade em manter níveis estáveis de pressão arterial, notadamente quando há movimentos da cabeça. O funcionamento do barorreflexo pode ser investigado em condições clínicas através do “teste de inclinação” ou *tilt test* ou, ainda, através de infusão endovenosa de drogas como o nitroprussiato de sódio (que produz queda brusca da pressão arterial) ou da fenilefrina (um agonista alfa-adrenérgico que produz rápida elevação da pressão arterial). As variações da frequência cardíaca durante a infusão destas drogas ou o teste de inclinação fornecem informações importantes a respeito do funcionamento do barorreflexo tanto em animais de experimentação como em seres humanos.

do tono simpático dirigido para as arteríolas é o principal fator responsável pela redução da PA. O inverso ocorre quando a pressão arterial diminui: a redução da distensão dos barorreceptores diminui a geração de potenciais de ação nas fibras aferentes dos nervos glossofaríngeo e vago que se dirigem para o NTS, ocorrendo, então, aumento da atividade simpática, o que determina taquicardia e aumento da resistência arteriolar, com conseqüente aumento da PA. Vê-se, portanto, que os barorreceptores produzem inibição tônica, via NTS, de núcleos do tronco cerebral responsáveis por originar a atividade simpática dirigida para o coração, vasos de resistência e vênulas. Assim, o aumento da atividade barorreceptora faz a pressão cair e a diminuição desta atividade faz a pressão se elevar.

Como o reflexo barorreceptor é bastante rápido e sensível, é capaz de monitorar os valores de PA momento a momento e, desta forma, ajustar os níveis de atividade nos sistemas simpático e parassimpático (nervo vago), de modo a corrigir eventuais distúrbios, para mais ou para menos, da PA. Pode-se deduzir, então, que os barorreceptores participam dos ajustes rápidos e de curto prazo da PA. Um exemplo da importância do barorreflexo na regulação pressórica refere-se às mudanças posturais. Quando um indivíduo está deitado e põe-se rapidamente de pé, ocorre rápida redução do retorno venoso e do débito sistólico e, conseqüentemente, da pressão arterial, havendo também tendência de diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Através da mediação do pressorreceptor, a descarga simpática produz taquicardia e vasoconstrição periférica, elevando a pressão arterial. É importante considerar a importância da localização do barorreceptor. Como a principal artéria responsável pela nutrição do encéfalo é a carótida interna, a localização do pressorreceptor no início desta artéria passa a ser importante nos ajustes pressóricos que visam a manter o fluxo sanguíneo cerebral relativamente constante, independentemente da posição da cabeça em relação ao corpo.

É importante ressaltar que o seio carotídeo não constitui o único local onde existem sensores de distensão capazes de detectar variações da pressão arterial. Estruturas barorreceptoras também são encontradas nos átrios e nas paredes das artérias pulmonares. Estes barorreceptores que estão localizados em territórios de baixa pressão são denominados, em conjunto, **receptores cárdio-pulmonares**, e estão relacionados mais diretamente com a regulação do volume extracelular do que com os ajustes da pressão arterial.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Outro componente importante da regulação da pressão arterial é o **sistema renina-angiotensina-aldosterona** (SRAA), o qual está mais diretamente envolvido no controle do sódio total no organismo e, conseqüentemente, do volume extracelular. Este sistema também pode interferir na resistência vascular periférica, uma vez que a **angiotensina II** (Ang II), o principal efetor do SRAA, é também capaz de aumentar a atividade simpática dirigida para o coração e vasos sanguíneos. O efeito vasoconstritor direto da Ang II no músculo liso vascular e a ação indireta via simpático determinam aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, da pressão arterial.

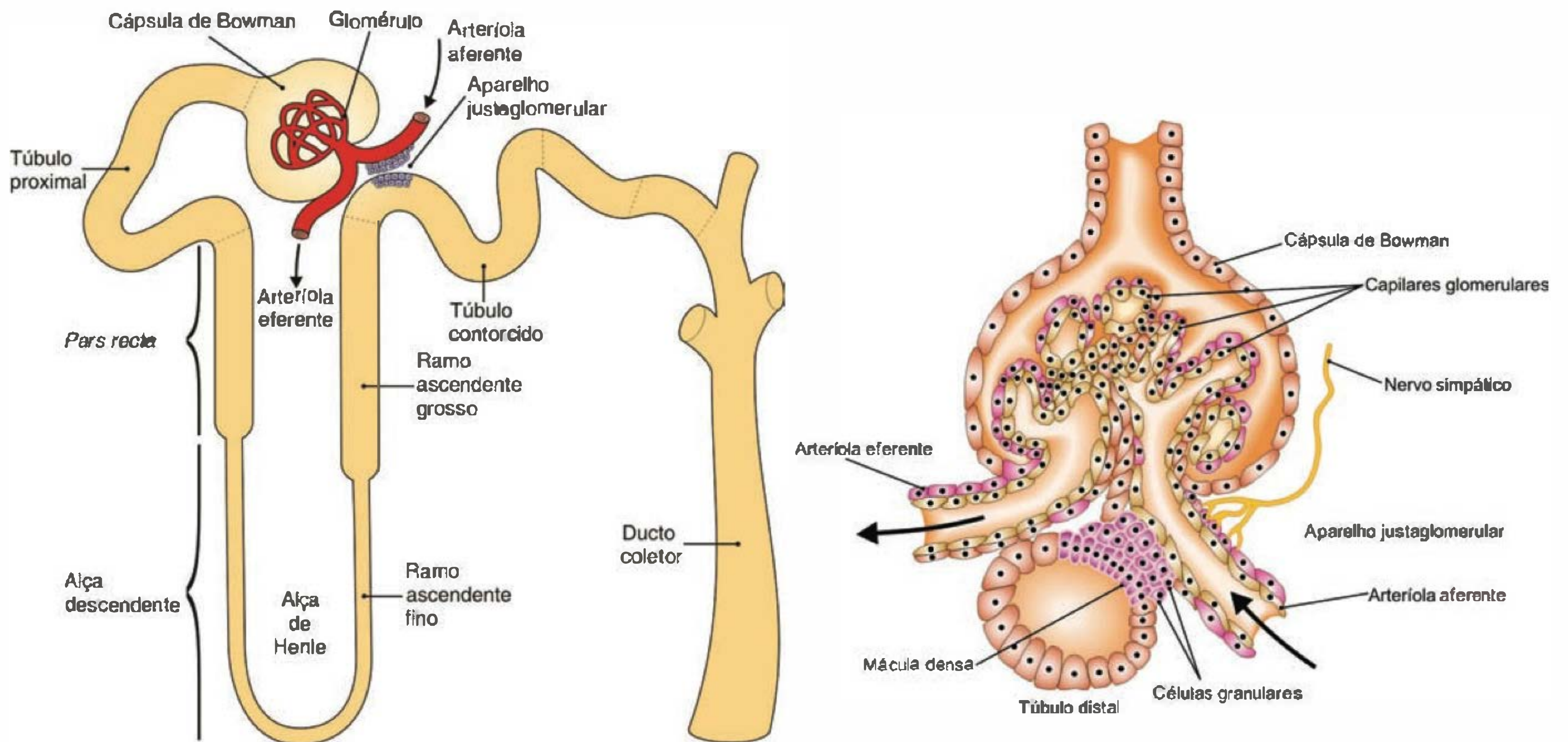


Fig. 28.4 Diagrama de um néfron (esquerda) e de um glomérulo renal (direita), mostrando o aparelho justaglomerular. As células justaglomerulares são células epitelióides da parede da arteríola aferente e são produtoras de renina. Observar que essas células fazem contato com o epitélio dos túbulos distais do néfron, de modo que o controle da liberação de renina pode ser feito por alterações no vaso ou no fluido do túbulo distal. As células justaglomerulares recebem rica inervação simpática. A estimulação simpática constitui um poderoso estímulo para a liberação de renina. (Modificado de Schauff C, Moffett D, Moffett S. *Fisiologia Humana*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993.)

As células musculares lisas da camada média das arteríolas aferentes renais, ao se justaporem ao túbulo contorcido distal, sofrem uma modificação estrutural e funcional e passam a se comportar como células de secreção, também chamadas de **células justaglomerulares** (Figura 28.4). A microscopia eletrônica revela a existência, nestas células, de grânulos de secreção, cujo

principal constituinte é uma enzima denominada **renina**. O ritmo de produção e liberação desta enzima para a corrente sanguínea é determinado por três fatores principais: diminuição da volemia, queda da pressão arterial e aumento de descarga simpática dirigida para o rim. Portanto, quando há redução de sódio ou da água total no organismo, hemorragia ou aumento da ativi-

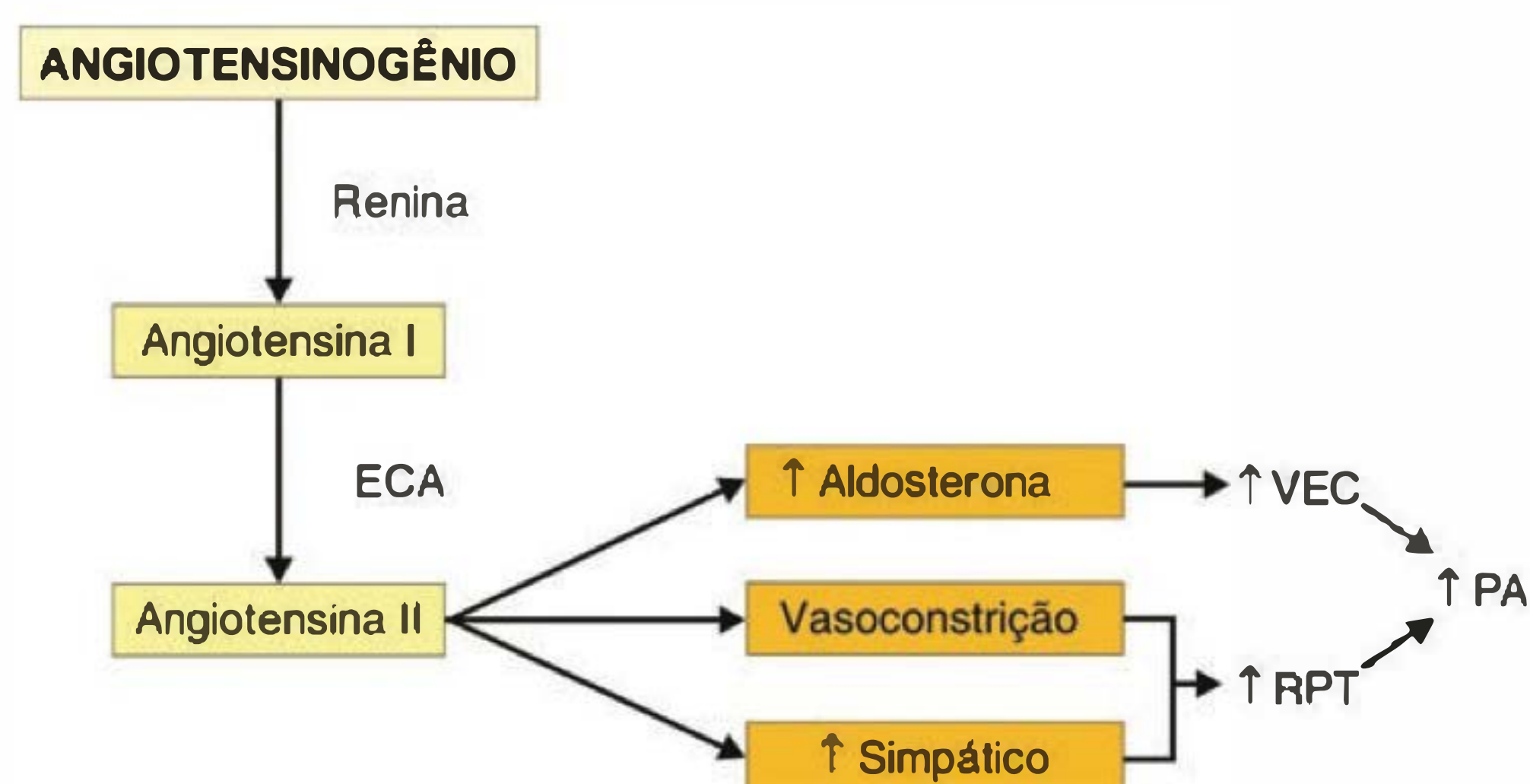


Fig. 28.5 Esquema dos principais componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A renina lançada na circulação a partir do aparelho justaglomerular atua sobre o angiotensinogênio, produzindo o decapeptídeo angiotensina I. Esta sofre a influência da enzima conversora de angiotensina (ECA) do próprio plasma (ECA solúvel) e da ECA existente no endotélio, liberando a angiotensina II, a qual possui um grande número de efeitos que determinam retenção de sódio e água, aumentando o volume extracelular (VEC) e a resistência periférica total (RPT), determinando elevação da pressão arterial (PA).

dade simpática renal (baixa ingestão de água e sódio, adoção de postura ereta, estresse), aumenta a liberação de renina no sangue. Esta enzima irá atuar seletivamente sobre seu substrato plasmático, denominado **angiotensinogênio**, uma proteína produzida principalmente pelo fígado, gerando o decapeptídeo angiotensina I (Ang I). Este, por sua vez, sofre nova hidrólise determinada por outra enzima, denominada **cininase II** ou **enzima convertora de angiotensina** (ECA), produzindo o octapeptídeo Ang II (Figura 28.5). A participação do SRAA na regulação do sódio total do organismo, do volume extracelular e da pressão arterial é determinada principalmente pelas ações da Ang II em vários locais, incluindo o rim, o córtex adrenal, o sistema nervoso e os vasos sanguíneos.

Como o angiotensinogênio é produzido em grandes quantidades no fígado, o grau de atividade do SRAA é determinado principalmente pelo ritmo de produção de renina. Este fato é explorado na clínica, pois o grau de ativação do SRAA pode ser determinado através da medida da atividade da renina plasmática. Um fato interessante é que a mesma enzima que transforma a Ang I em Ang II também é responsável pela degradação da bradiginina, daí suas duas denominações: ECA ou cininase II. Enquanto a Ang II é um dos mais potentes vasoconstritores endógenos, a **bradiginina** produz intensa vasodilatação por diversos mecanismos, inclusive pela estimulação da **NO-sintase endotelial**, determinando aumento da produção do óxido nítrico (NO). Desta forma, quando se inibe a ECA (existe uma classe dessas substâncias, cujo primeiro composto usado clinicamente foi o captopril), há diminuição da produção de Ang II e aumento da vida média da bradiginina. Muitos dos efeitos dos inibidores da ECA, incluindo a capacidade destas drogas de reduzirem a pressão arterial, advêm da dupla função desta enzima no organismo.

Os efeitos mais imediatos da Ang II na pressão arterial dependem de sua interação com receptores específicos de membrana, **os receptores AT₁**, determinando uma série de ações: (1) efeito direto nas fibras musculares lisas dos vasos de resistência, aumentando o tono arteriolar; (2) facilitação da liberação de noradrenalina nos terminais adrenérgicos, potencializando os efeitos da descarga simpática sobre os vasos sanguíneos; (3) atuando na camada glomerular do córtex adrenal, a Ang II estimula a produção de aldosterona, a qual, atuando nos túbulos renais, determina aumento na reabsorção de sódio e água e aumento da excreção de potássio.

A Ang II liga-se a receptores AT₁ do músculo liso vascular, facilitando a abertura de canais de cálcio na membrana, induzindo vasoconstrição. Além disso, a Ang II produz aumento do sódio intracelular que, por diminuir o ritmo de operação do trocador Na-Ca, determina aumento do cálcio intracelular, notadamente do Ca armazenado nas vesículas do retículo sarcoplasmático. Deste modo, a célula muscular lisa da parede vascular aumenta o seu tono basal e responde com contrações mais vigorosas quando estimulada pelo sistema simpático ou por outros agentes endógenos e exógenos que determinam vasoconstrição, incluindo serotonina, endotelina e vasopressina. Desta forma, a Ang II tem efeito vasoconstritor direto e indireto, este último por facilitar a ação de outros agentes vasoconstritores. Por um mecanismo similar (aumento da

concentração intracelular de cálcio), a Ang II também é capaz de aumentar a liberação de noradrenalina nos terminais adrenérgicos. Portanto, em todas as situações em que a atividade simpática encontra-se aumentada, como no estresse, por exemplo, o efeito vasoconstritor da Ang II encontra-se potencializado.

A Ang II também atua na **camada glomerular das glândulas adrenais**, aumentando a produção de **aldosterona**. Este hormônio esteróide age nos túbulos renais, aumentando a reabsorção de Na⁺ e produzindo, como consequência, retenção de sódio e água e facilitando a excreção de potássio. Desta forma, a ativação crônica do SRAA aumenta o conteúdo total de sódio e água do organismo, determinando expansão do volume extracelular, o que também leva ao aumento da PA. Como vimos anteriormente, a retenção de sódio no meio intracelular irá contribuir para elevar a resistência vascular periférica para patamar mais alto. Em associação com o aumento do volume extracelular, têm-se as condições necessárias para a elevação mantida da pressão arterial. Os dados mostram que a ativação do SRAA não produz uma elevação imediata e grande da pressão arterial, como ocorre, por exemplo, mediante ativação do sistema simpático. Ao contrário, a ativação da produção de renina determina aumento lento e progressivo do sódio total do organismo, incluindo da quantidade deste íon no meio intracelular e do volume extracelular. Em paralelo, ocorre sensibilização do sistema vascular à ação de agentes vasoconstritores endógenos e à descarga simpática. Desta forma, a ativação do SRAA determina aumento pequeno, mas mantido e progressivo, da pressão arterial. Esta é a principal razão pela qual o SRAA constitui o principal sistema de regulação de longo prazo da PA. Como consequência, o bloqueio do SRAA produzido pelos inibidores da ECA (levando à diminuição da produção de Ang II e aumento da bradiginina) ou pelos bloqueadores de receptores AT₁ constitui um dos principais instrumentos para o controle farmacológico da pressão arterial em indivíduos hipertensos.

O principal sítio de geração da Ang II que circula no sangue é o endotélio vascular, notadamente o do pulmão, por ser muito rico em ECA. Essa enzima, entretanto, é produzida em múltiplos locais do organismo, incluindo coração, rim, sistema nervoso. A geração de Ang II nestes locais faz com que esse peptídeo tenha várias ações parácrinas, incluindo hipertrofia e hiperplasia em vários tecidos. No coração, por exemplo, a Ang II é capaz de produzir hipertrofia dos miócitos e aumento do conteúdo de colágeno depositado na matriz extracelular cardíaca. Em vasos sanguíneos, a Ang II determina proliferação do músculo liso. Esse efeito, quando produzido nas arteríolas, determina redução da luz vascular e, em consequência, aumento mantido da resistência vascular periférica e da pressão arterial. Portanto, a Ang II, atuando ao longo do tempo no organismo, pode determinar aumento de volume extracelular e alteração na estrutura de pequenos vasos arteriais, produzindo elevação crônica da resistência periférica total.

VASOPRESSINA (HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO)

A **vasopressina** é um hormônio peptídico (8 aminoácidos) secretado por neurônios magnocelulares dos núcleos supra-

Quadro 28.2 O sistema renina-angiotensina-aldosterona e a ingestão de sal

O SRAA parece ter-se desenvolvido ao longo da evolução do homem como um mecanismo de retenção de sódio e água. É importante lembrar que nos primórdios da evolução humana havia muito pouco sal na dieta, a qual tinha por base o consumo de vegetais. Essa característica ainda é encontrada em populações humanas primitivas atuais, como os índios Yanomamis que habitam a fronteira entre o Brasil e a Venezuela, no estado de Roraima. Até o final do século passado (~1980) essa população indígena ainda mantinha hábitos ancestrais e não adicionava sal aos alimentos. Assim, a única fonte de sal de que dispunham era o sódio existente nos próprios alimentos. A coleta de urina por 24 horas nestes indivíduos revelou presença de menos de 0,5 g de sódio, indicando que a ingestão de sal seria da ordem de 1 g/dia, segundo o Estudo Intersalt. Não é de surpreender que tais indivíduos tivessem atividade da renina plasmática alta e pressão arterial baixa. Nessa população não foi encontrado nenhum caso de hipertensão arterial.

A civilização trouxe muitas mudanças de hábitos ao homem, incluindo a alimentação. Um destes hábitos foi a adição de sal aos alimentos, inicialmente como conservante de produtos de origem animal e depois para criar o paladar característico de “salgado”. Assim, a ação retentora de sódio e água do SRAA passou a funcionar como um dos componentes de elevação da pressão arterial. Não se pode dizer que essa seja “a causa” de existirem tantos indivíduos hipertensos (pois a pressão arterial é uma variável que depende de múltiplos fatores ambientais e genéticos), mas certamente a grande disponibilidade de sódio proporcionou condições favoráveis a aumentos progressivos da pressão e ao aparecimento de um grande número de portadores desta doença na população humana atual. A Organização Mundial de Saúde recomenda uma ingestão máxima de 6 g de sal por dia. O nível de ingestão, entretanto, está muito longe deste limite. Estudo feito na população de Vitória, Espírito Santo, revelou consumo médio superior a 12 g por dia.

ótico e paraventricular do hipotálamo. Trata-se de um típico neuro-hormônio, uma vez que ele é produzido nos corpos celulares de neurônios hipotalâmicos e migra para a neuro-hipófise através de microtúbulos que se estendem ao longo dos axônios. Nos terminais dos axônios, situados na neuro-hipófise, o hormônio é armazenado, sendo daí liberado para a corrente sanguínea mediante estímulos específicos, sendo o principal deles o aumento da osmolaridade intracelular, responsável pela sensação de sede. O aumento da osmolaridade intracelular é uma consequência imediata do aumento da osmolaridade plasmática. Uma vez no sangue, o hormônio distribui-se por todo o organismo, indo atuar nos órgãos, tecidos ou células que possuem receptores para esse peptídeo, denominados receptores V_1 e V_2 .

A vasopressina também é chamada de **hormônio anti-diurético**, porque uma de suas principais ações é a retenção renal de água, independentemente da retenção de eletrólitos. A produção de vasopressina pelos neurônios hipotalâmicos e sua liberação para a corrente sanguínea a partir da neuro-hipófise ocorre em situações em que o indivíduo permanece por tempo prolongado sem ingerir água ou, ainda, quando há perda de água sem que haja perda de solutos, como ocorre, por exemplo, através da respiração. Em resumo, a vasopressina é fisiologicamente liberada quando há déficit de água no organismo.

A vasopressina atua nos túbulos renais, notadamente nos túbulos coletores. Esta ação é mediada através da ligação do hormônio aos **receptores V_2** da membrana basolateral das células tubulares, induzindo a abertura de poros (aquaporinas) na membrana apical destas células. Estes poros permitem a difusão da água da luz tubular para o interstício hipertônico. A retenção renal de água promove aumento da água total do organismo e diluição do meio extracelular e, num segundo momento, este efeito se estende também ao meio intracelular. Sob o efeito deste hormônio, o indivíduo elimina urina bastante concentrada e de pequeno volume. Tendo em vista que o hormônio aumenta o volume do meio extracelular, ele participa da

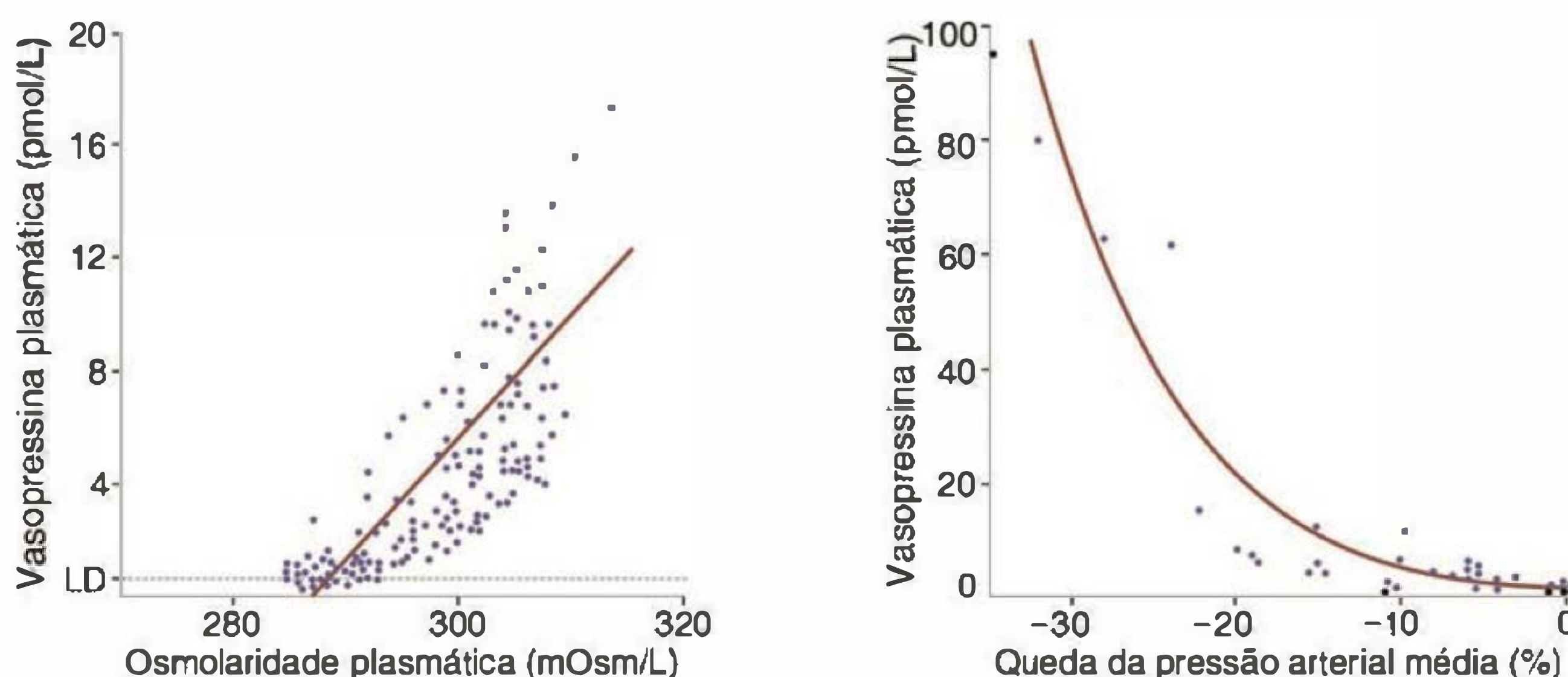


Fig. 28.6 Efeito da osmolaridade plasmática e da pressão arterial na liberação de vasopressina. Observar, na figura à esquerda, o aumento da produção do hormônio com a elevação da osmolaridade plasmática observada em humanos durante a infusão de solução hipertônica de NaCl. A linha descontínua mostra os níveis basais de vasopressina no plasma. Observar, à direita, o aumento exponencial na liberação de vasopressina quando ocorre redução da pressão arterial por bloqueio dos gânglios simpáticos. Resposta similar ocorre durante hemorragia. (Registros modificados de Thompson CJ *et al.* *Clin Sci Lond* 1988; 71:651 e de Baylis PH. *Am J Physiol* 1987; 253:R671.)

Quadro 28.3 Hipertensão arterial

Na maior parte dos indivíduos há uma elevação gradual da pressão arterial, notadamente da pressão sistólica, ao longo da vida. A origem desta elevação não está totalmente clara. Numa determinada proporção de indivíduos a pressão aumenta excessivamente, aparecendo, então, uma doença crônica, de evolução lenta e progressiva, denominada **hipertensão arterial**. Em cerca de 5% dos casos há uma causa conhecida para o aumento da pressão, geralmente relacionada a um distúrbio endócrino. Esses casos enquadram-se na classificação de **hipertensão secundária**. Na grande maioria dos pacientes (>95%), entretanto, não há uma causa específica que possa justificar a elevação mantida da pressão. Nesses casos tem-se a **hipertensão primária ou essencial**. Contribuem para o aparecimento desta doença um grande número de determinantes genéticos e fatores ligados aos hábitos de vida. Assim, o consumo excessivo de sal, o aumento de peso corporal, o estresse e a resistência à insulina são alguns dos fatores que contribuem para o aparecimento da doença.

Em mais da metade dos hipertensos a doença é assintomática. Essa é a razão pela qual o diagnóstico da doença, que pode ser obtido facilmente pela medida da pressão em condições basais, nem sempre é feito. De acordo com as

diretrizes da Sociedade Brasileira de Hipertensão (2002), os indivíduos são classificados em diversas categorias, de acordo com os níveis pressóricos basais, isto é, aqueles medidos em repouso (Tabela 28.1).

Tabela 28.1 Classificação dos indivíduos de acordo com a pressão arterial medida em condições basais

Pressão Arterial	Pressão Sistólica	Pressão Diastólica
Ótima	<120 mmHg	<80 mmHg
Normal	<130 mmHg	<85 mmHg
Limítrofe	130-139 mmHg	85-89 mmHg
Hipertensão		
Estágio 1 (leve)	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Hipertensão		
Estágio 2 (moderada)	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Hipertensão		
Estágio 3 (grave)	≥180 mmHg	≥110 mmHg
Hipertensão sistólica isolada	≥140 mmHg	<90 mmHg

Fonte: IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2002.

Quadro 28.4 Medida da pressão arterial

A pressão arterial pode ser obtida através de medida direta ou indireta. Para a medida direta, um cateter acoplado a um transdutor de pressão deve ser introduzido diretamente numa das artérias do corpo. Em muitos experimentos em animais de laboratório a pressão é obtida desta maneira, conforme mostra a Figura 28.2, onde temos os valores da pressão sistólica e diastólica batimento a batimento em rato. O registro superior mostra a pressão de um animal normal e o inferior de um animal cuja inervação dos pressorreceptores foi seccionada. Observa-se, neste último registro, que a pressão varia muito mais no animal cujos pressorreceptores não funcionam, mostrando a importância destas estruturas no ajuste fino da pressão arterial. A medida direta da pressão arterial no homem é feita durante o cateterismo cardíaco. Neste caso o valor da pressão nas grandes artérias e nas cavidades cardíacas é capaz de oferecer informações valiosas sobre o funcionamento das válvulas cardíacas.

A medida direta da pressão é um procedimento invasivo e que apresenta risco, sendo usado apenas em condições especiais. Por isso a medida indireta é a mais usada clinicamente. O método tradicional de medida da pressão, denominado **método auscultatório**, foi desenvolvido há mais de 100 anos por Riva-Rocci (1896) e aperfeiçoado pelo médico russo Nicolai Korotkoff (1904), permitindo a medida simultânea das pressões sistólica e diastólica.

A pressão arterial sofre uma série de influências relacionadas ao local do corpo onde se faz a medida (braço, perna, pulso etc.), posição do corpo, nível de estresse, hora do dia, ingestão de alimentos, além de outros fatores. Essa é a razão pela qual a medida da pressão com finalidade diagnóstica deve ser feita dentro de condições padronizadas. O

paciente deve estar sentado, em local tranquilo e em repouso físico e psíquico. De preferência não deve ter ingerido alimento ou feito uso de tabaco nos 30 minutos anteriores. A pressão deve ser medida no braço, pois a artéria braquial situa-se na mesma altura da aorta ascendente. Para se fazer a medida pelo método auscultatório (Figura 28.7), um manguito de tamanho padrão é inflado até produzir uma pressão maior do que a pressão sistólica. Deste modo, o fluxo sanguíneo da artéria braquial é totalmente bloqueado, interrompendo a percepção do pulso na artéria radial. A pressão dentro do manguito deve ser, então, lentamente diminuída. Quando a pressão máxima na artéria (pico da sístole) fica ligeiramente maior do que a pressão dentro do manguito, começa a fluir sangue pela artéria braquial. Como neste momento o gradiente pressórico entre a pressão acima e abaixo do manguito é muito grande, o sangue flui com grande velocidade através da artéria estreitada, produzindo turbilhonamento e, conseqüentemente, ruído. O primeiro ruído (audível com o estetoscópio) corresponde ao primeiro som de Korotkoff, indicando a pressão sistólica ou pressão arterial máxima. À medida que vai ocorrendo queda gradual da pressão dentro do manguito, o fluxo de sangue na artéria braquial irá aumentar e ruídos mais altos podem ser facilmente audíveis com o estetoscópio posicionado sobre a artéria braquial. Quando a pressão dentro do manguito iguala-se à pressão mínima dentro da artéria, esta se torna retificada. O fluxo turbilhonar desaparece (volta a ser fluxo laminar) e os ruídos de Korotkoff desaparecem. Esse ponto coincide com a pressão diastólica ou pressão arterial mínima. Há situações particulares em que o desaparecimento dos sons de Korotkoff não corresponde exatamente à pressão diastólica. A medida pelo método auscultatório pode ser feita diretamente

(continua)

Quadro 28.4 Medida da pressão arterial (*continuação*)

com coluna de mercúrio ou em aparelhos aneróides, como mostra a Figura 28.7, que são os de uso clínico mais comum. Recentemente, aparelhos oscilométricos têm sido introduzidos para a medida da pressão. Eles usam outro princípio para

detectar os valores pressóricos. Através do registro das oscilações da artéria braquial eles conseguem detectar a pressão arterial média e, através de cálculo, estimar os valores das pressões sistólica e diastólica.

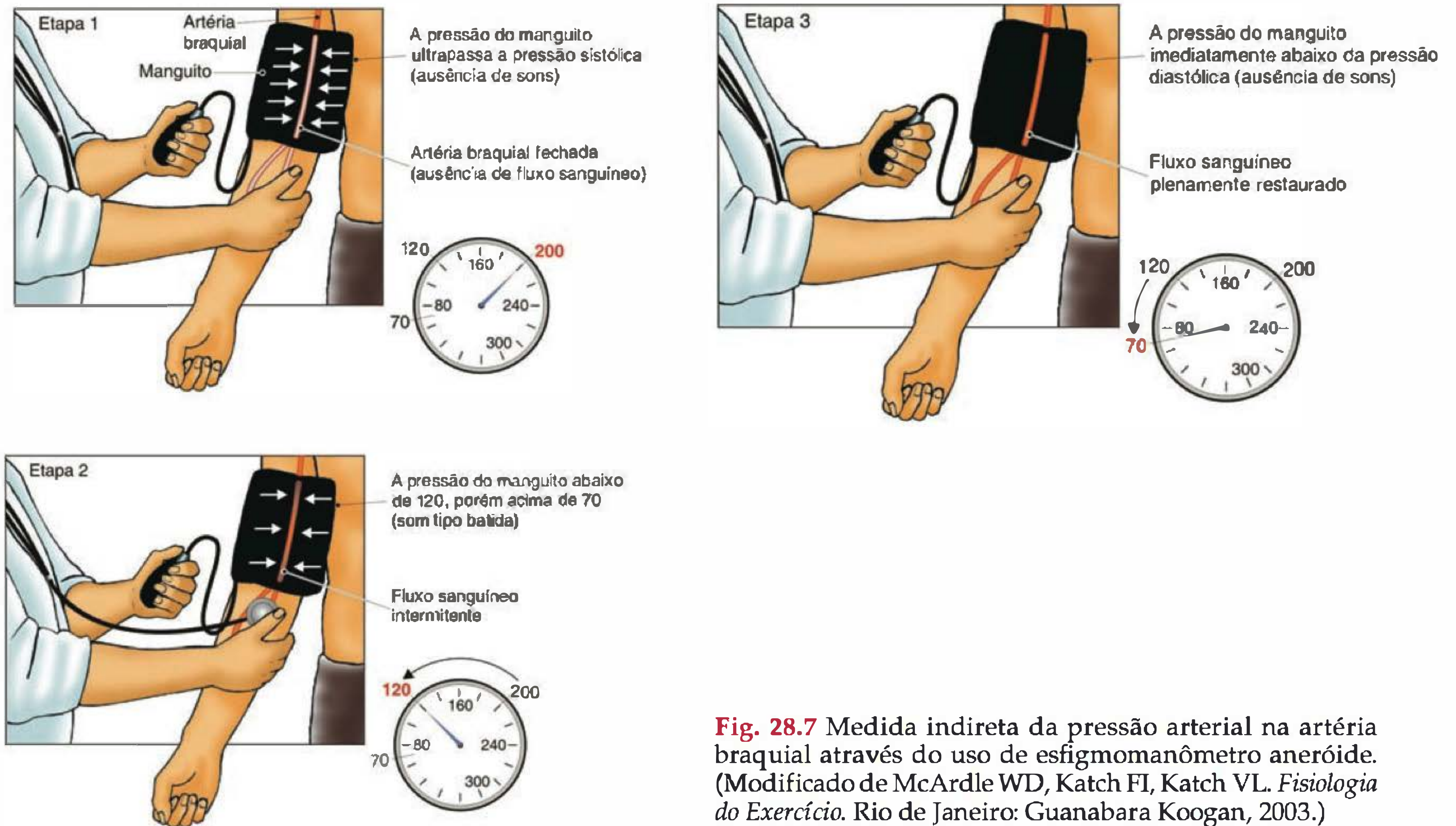


Fig. 28.7 Medida indireta da pressão arterial na artéria braquial através do uso de esfigmomanômetro aneróide. (Modificado de McArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Fisiologia do Exercício*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.)

regulação da pressão arterial. Do ponto de vista fisiológico, entretanto, esse papel é bem menos importante do que a regulação determinada pelo sistema nervoso simpático e pelo SRAA.

Quando a vasopressina é injetada diretamente na circulação, produz potente vasoconstrição arteriolar, aumento da resistência periférica total e aumento da PA. As concentrações plasmáticas necessárias para produzir elevação substancial da pressão arterial são, entretanto, maiores do que aquelas encontradas no plasma em condições fisiológicas. Portanto, ainda há dúvidas se a vasopressina exerceria alguma ação mais direta e relevante na regulação da pressão arterial em condições fisiológicas. Este hormônio, entretanto, passa a exercer papel importante em situações em que há diminuição da pressão arterial, principalmente quando esta queda pressórica ocorre concomitantemente com a redução do volume extracelular, como ocorre na presença de hemorragia. A simples queda da pressão arterial determina aumento exponencial na concentração plasmática de vasopressina, como pode ser observado na Figura 28.6. Entretanto, o estímulo mais poderoso para elevar a produção e liberação de vasopressina é a redução do volume sanguíneo nos territórios circulatórios de baixa

pressão. O reflexo que determina aumento da produção do hormônio nessa condição é iniciado pelos receptores de volume situados nas grandes veias, átrios e artéria pulmonar. Esses receptores, a exemplo dos pressorreceptores, são sensíveis ao estiramento. Quando há redução do volume sanguíneo, como ocorre na hemorragia, mesmo não havendo redução da pressão arterial pela ativação de mecanismos compensatórios (p. ex., aumento de descarga simpática dirigida para arteríolas), já ocorre um substancial aumento da concentração plasmática de vasopressina. O hormônio liberado para a corrente sanguínea atua em receptores do tipo V_1 localizados no músculo liso arteriolar, determinando potente vasoconstrição. O aumento da resistência vascular periférica determina elevação da pressão arterial.

Outros estímulos também são capazes de aumentar a produção e liberação de vasopressina. Assim, o estresse de várias origens, incluindo o estresse psíquico, o exercício físico intenso, a presença de dor ou, ainda, estímulos emocionais variados também estimulam a produção desse hormônio. A própria postura ereta, como determina redução da quantidade de sangue contido nas grandes veias e no átrio direito, também aumenta a produção de vasopressina.

Quadro 28.5 Regulação da pressão arterial durante o exercício dinâmico

O exercício dinâmico exige grande aumento de oferta de O₂ e sangue para os músculos. O aumento de fluxo sanguíneo para os tecidos depende do aumento do débito cardíaco, obtido pela elevação da frequência cardíaca e aumento da força de contração do coração. No músculo esquelético em repouso, a maior parte dos territórios microcirculatórios está fechada. O exercício dinâmico faz com que estes territórios se abram. Desta forma, o volume vascular que precisa receber sangue aumenta proporcionalmente à intensidade do esforço. Para garantir a perfusão periférica, há necessidade de um maior gradiente de pressão, isto é, a diferença pressórica entre as grandes artérias e os capilares deve aumentar.

A resposta pressórica típica no exercício dinâmico inclui o aumento da pressão sistólica, determinado pelo aumento do débito cardíaco. A resistência periférica total diminui apesar do aumento da atividade simpática. A ativação simpática determina vasoconstrição. Entretanto, no exercício vigoroso a resposta vasoconstritora é sobrepujada pela grande produção de fatores vasodilatores locais nos músculos em atividade. A queda da resistência periférica faz com que o fluxo de sangue das grandes artérias para a microcirculação seja facilitado. Em função disso, apesar do aumento do débito cardíaco, a pressão diastólica mantém-se estável ou sofre pequena redução. A

Tabela 28.2 mostra alguns parâmetros hemodinâmicos em indivíduo sadio em repouso e durante exercício dinâmico feito em esteira ergométrica.

Tabela 28.2 Alterações hemodinâmicas típicas encontradas em indivíduo jovem e sadio submetido a exercício dinâmico submáximo em esteira ergométrica

Parâmetro hemodinâmico	Repouso	Exercício
Frequência cardíaca (bpm)	65bpm	172bpm
Débito cardíaco	5 L/min	18 L/min
Pressão arterial sistólica	120mmHg	170mmHg
Pressão arterial diastólica	80mmHg	70mmHg
Pressão arterial média	93mmHg	103 mmHg
Débito sistólico	77 mL	105 mL
Resistência periférica total	18,5 mmHg/ L × min	5,7 mm Hg/ L × min
Fluxo sanguíneo muscular	0,8 L/min	10 L/min
Fluxo sanguíneo esplâncnico	1,2 L/min	0,7L/min
Fluxo sanguíneo cutâneo	0,5 L/min	1,5 L/min
Fluxo sanguíneo coronariano	0,2 L/min	0,7L/min

LEITURA ADICIONAL

1. Hamel P, Pausova Z, Adarichev V, Adaricheva K, Trebalay J. Hypertension: genes and environment. *Journal of Hypertension* 1998; 16:397-418.

2. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Hipertensão* 2002; 5(4):129-163.

3. Molina MCB, Cunha RS, Herkenhoff FL, Mill JG. Determinantes nutricionais da hipertensão arterial no Município de Vitória. *Revista de Saúde Pública* 2003; 37(6):743-748.

4. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon TH, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiological Review* 2002; 82:204-244.

5. Rowell LB. Central circulatory adjustments to dynamic exercise. In: *Human Cardiovascular Control*. New York: Oxford University Press, 1993, pp. 162-203.

CAPÍTULO 29

MICROCIRCULAÇÃO E CIRCULAÇÃO EM TERRITÓRIOS ESPECIAIS

Luciana Venturini Rossoni

Microcirculação

Trocas de substâncias através da parede capilar

Troca de líquido através dos capilares

Mecanismos de controle do fluxo sanguíneo

Mecanismos locais de regulação do tônus vascular

Tônus miogênico

Controle metabólico do fluxo sanguíneo

Endotélio vascular

Histamina

Serotonina

Bradicinina

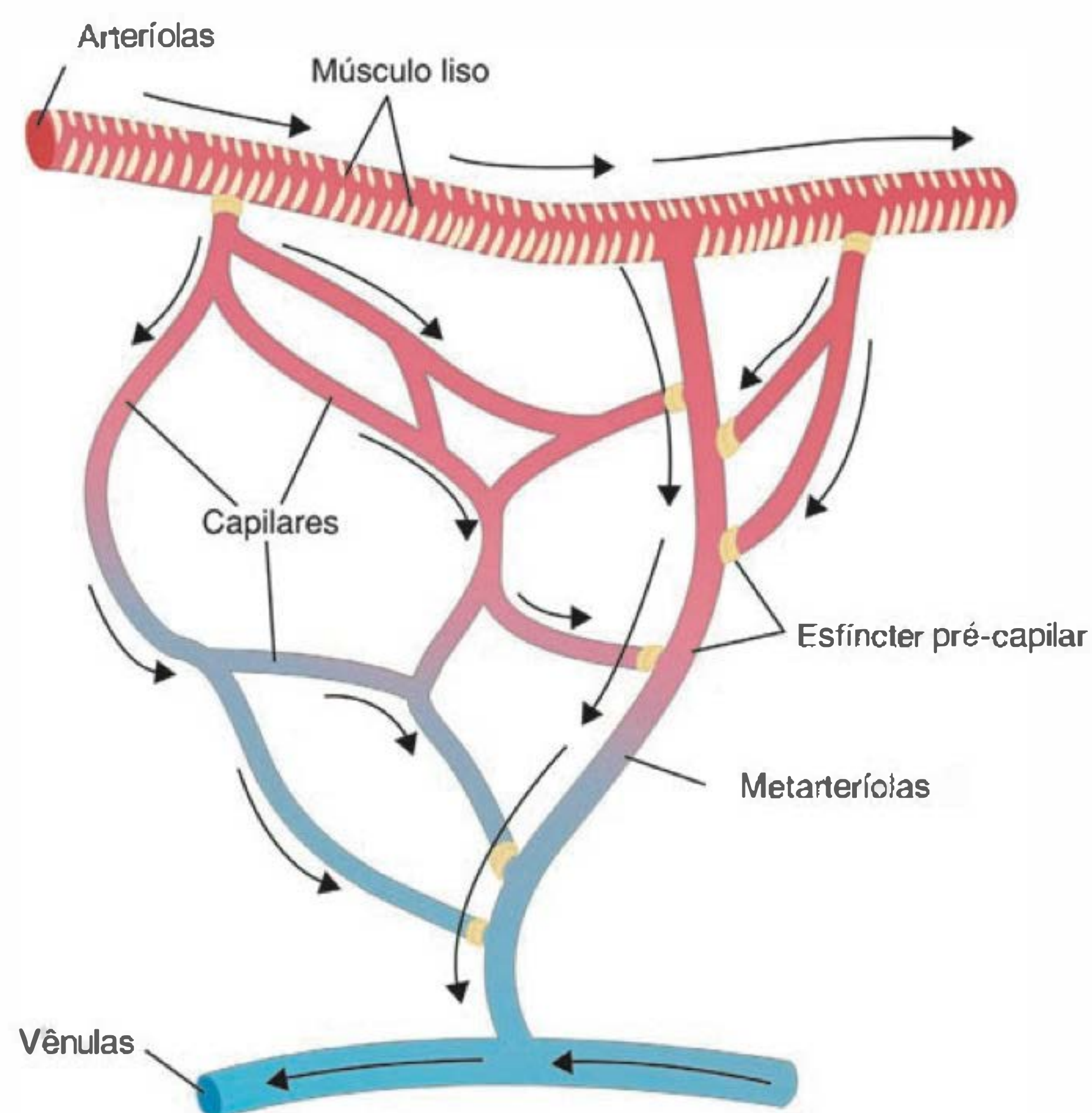
Mecanismos neurais e hormonais de regulação do tônus vascular

Sistema nervoso simpático

Sistema nervoso nitrérgico

Regulação humoral

Sistema linfático



MICROCIRCULAÇÃO

A principal função do sistema cardiovascular é fornecer fluxo constante de sangue para os tecidos. Esta função envolve processos essenciais para a célula, como o transporte de oxigênio proveniente das trocas gasosas nos pulmões e de nutrientes no trato gastrointestinal, assim como a coleta dos resíduos metabólicos e do gás carbônico provenientes do metabolismo celular. As trocas de substâncias entre o sangue e os tecidos ocorrem na microcirculação. Esta compreende vasos que vão desde **arteríolas** (diâmetro interno de 5-300 μm), que têm como função regular a resistência vascular e, assim, o fluxo sanguíneo para um determinado território, até **vênulas** que servem como canais coletores e de armazenamento sanguíneo. O principal sítio de trocas de nutrientes, água, gases e produtos do metabolismo é o território compreendido entre as arteríolas e as vênulas, que consiste nos **capilares** (diâmetro interno de 2-5 μm) (Figura 29.1).

Os **capilares** são vasos sanguíneos que consistem basicamente em uma única camada de células endoteliais envol-

Fig. 29.1 A microcirculação compreende vasos que vão desde arteríolas até vênulas. O principal sítio de trocas de nutrientes, água, gases e produtos do metabolismo é o território capilar. As arteríolas e os esfíncteres pré-capilares possuem músculo liso em sua parede, o qual, através de modificações na intensidade da contração e relaxamento, irá regular, momento a momento, o fluxo sanguíneo para o território capilar. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1st ed. Elsevier Science, 2003, p. 464, fig. 19.1.)

vidas por uma membrana basal e uma fina rede de fibras reticulares de colágeno. As células endoteliais são extremamente delgadas, o que facilita as trocas de nutrientes e produtos gasosos. Os capilares são divididos em quatro categorias, de acordo com a estrutura do endotélio e da lâmina basal: (1) **capilares contínuos**, presentes na maioria

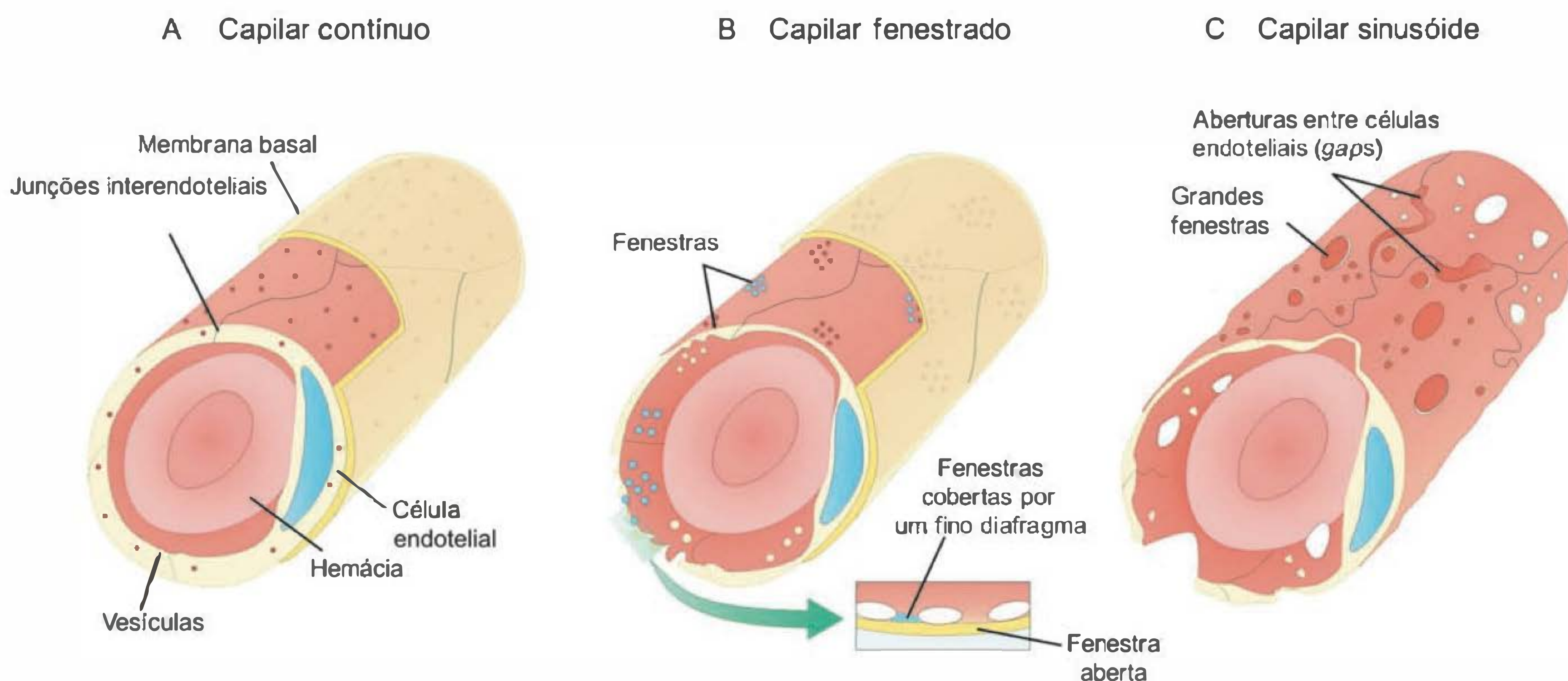


Fig. 29.2 Classificação histológica dos capilares segundo a estrutura do endotélio e da lâmina basal. (A) Capilar contínuo; (B) capilar fenestrado; (C) capilar sinusóide. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1st ed. Elsevier Science, 2003, p. 465, fig. 19.3.)

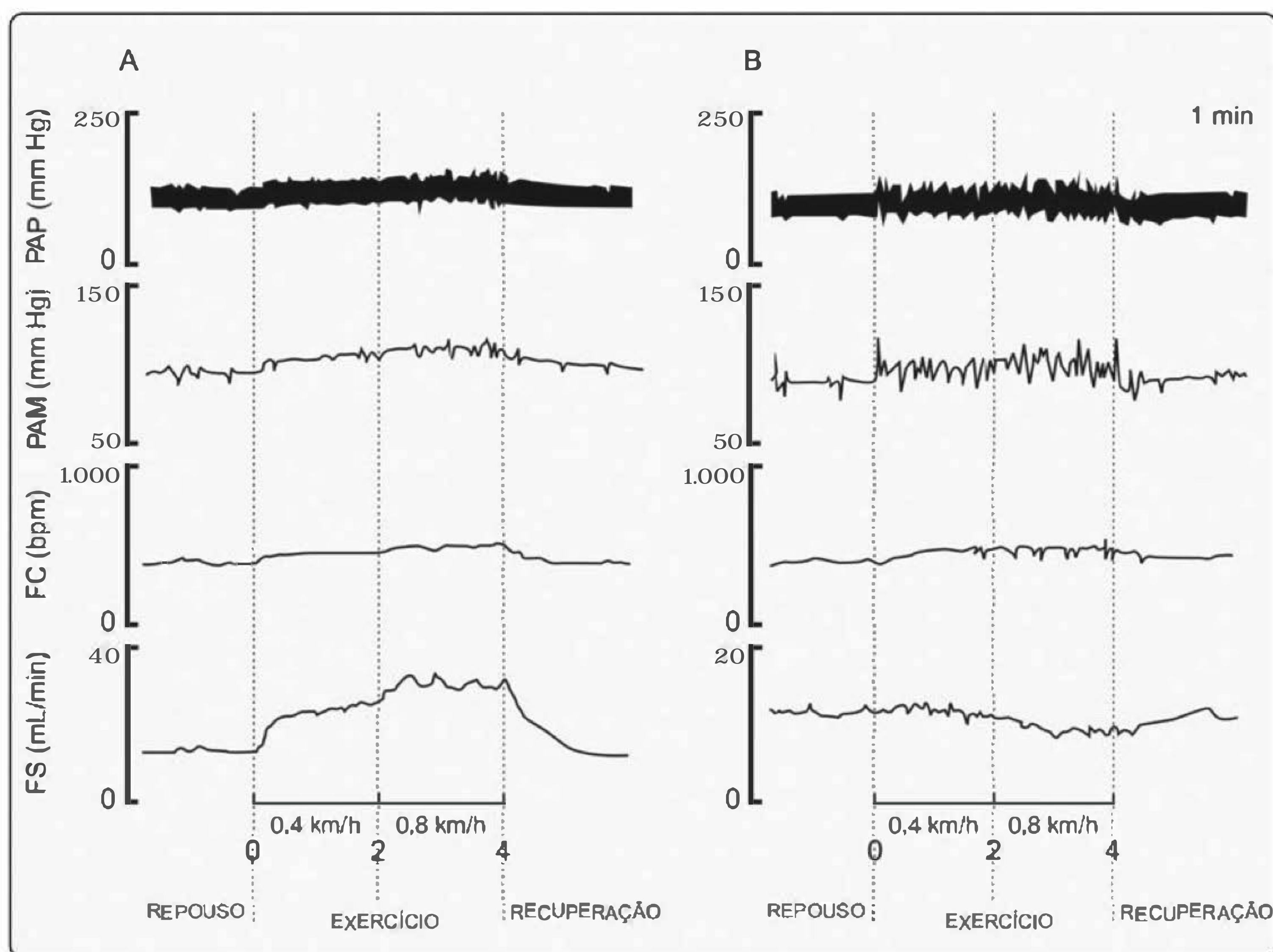


Fig. 29.3 Mudanças de pressão arterial pulsátil (PAP), pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e fluxo sanguíneo (FS) nas artérias renal (B) e ilíaca (A) de ratos durante exercício escalonado na esteira ergométrica. (Modificado de Amaral e Michelini, 1997.)

dos tecidos, possuem junções interendoteliais de 10 a 15 nm de diâmetro e, por sua vez, não possuem fenestras. Esses capilares possuem uma grande quantidade de vesículas. Um exemplo desses capilares são os que estão presentes na barreira hematoencefálica (Figura 29.2A); (2) **capilares fenestrados**; nesses capilares, as células endoteliais são finas e perfuradas, formando orifícios ou fenestrações que são obstruídas por um diafragma delgado. A lâmina basal dos capilares fenestrados é contínua. Eles formam a rede capilar presente em epitélios como o gastrintestinal e presente em glândulas exócrinas, onde ocorre uma troca rápida de substâncias entre os tecidos e sangue (Figura 29.2B); (3) **capilares característicos do glomérulo renal**; trata-se de capilares fenestrados, porém destituídos de diafragma. Na altura das fenestras o sangue só está separado dos tecidos por uma lâmina basal muito espessa e contínua; (4) **capilares sinusóides**; além de fenestras desprovidas de diafragma, as células endoteliais não estão completamente unidas. Além do mais, a lâmina basal desses capilares é descontínua. São os capilares presentes em sinusóides (por exemplo, no fígado). A parede desses vasos facilita a troca de metabólitos entre sangue e tecidos (Figura 29.2C).

O fluxo sanguíneo para um determinado território capilar é modificado de acordo com a resistência à passagem de sangue exercida pelas arteríolas. A resistência pode ser alterada constantemente pelo tônus do músculo liso vascular, que equivale ao balanço momentâneo entre as forças que induzem vasodilatação e vasoconstrição. Assim, em um determinado momento em que as necessidades metabólicas aumentem (por exemplo, aporte sanguíneo para a musculatura esquelética durante uma corrida), ocorrerá vasodilatação das arteríolas e aumento do fluxo sanguíneo para o tecido ativo (Figura 29.3). Por outro lado, em tecidos que não estão metabolicamente ativos, existirá vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo para este território específico (por exemplo, vasoconstrição renal durante uma corrida) (Figura 29.3). Os próprios capilares são ramos das metarteríolas e, assim, em uma fase de transição, possuem uma camada de músculo liso vascular que forma os **esfíncteres pré-capilares** (Figura 29.1). Esses esfíncteres também funcionam como reguladores do fluxo sanguíneo ao se contraírem ou relaxarem, de acordo com estímulos autócrinos, parácrinos ou endócrinos. Na maioria dos territórios, o fluxo sanguíneo que passa pelos capilares exerce a função primordial de nutrição tecidual. Porém, em alguns tecidos, uma grande porção do fluxo capilar é destinada a uma função não-nutricional que pode ser a de gerar o filtrado glomerular (tecido renal) ou regular a temperatura corporal (desvio de fluxo sanguíneo para a pele).

TROCAS DE SUBSTÂNCIAS ATRAVÉS DA PAREDE CAPILAR

A água e os solutos, componentes do plasma sanguíneo, movem-se através da parede capilar (célula endotelial mais lâmina basal) por três processos: **difusão, filtração e pinocitose**.

De modo geral, a via pela qual um soluto ou gás se difunde através da parede capilar depende de este ser ou não lipossolúvel. Assim, alguns solutos se difundem através (vias transcelulares) ou entre (vias paracelulares) as células endoteliais. Por exemplo, o oxigênio e o gás carbô-

nico são altamente lipossolúveis. Assim, esses gases atravessam as células endoteliais de acordo com o gradiente de pressão parcial e com a área de superfície disponível para a difusão. A área disponível é regulada pelo grau de dilatação ou constrição das arteríolas ou esfíncteres pré-capilares para um determinado território.

As substâncias hidrossolúveis como glicose, aminoácidos, íons e mesmo a água não são solúveis em lipídios; assim, necessitam de fendas aquosas. Como a área das fendas nos capilares é menor do que aquela ocupada pelo restante da parede capilar, a difusão dessas substâncias é muito mais lenta que das substâncias lipossolúveis. As moléculas protéicas são estruturalmente grandes para passar pelas fendas entre as células endoteliais. Assim, estas ficam retidas no interior do capilar. Em alguns órgãos como o rim (ao nível dos glomérulos renais) e o intestino, os capilares possuem fenestras que permitem a passagem de quantidades limitadas de proteínas. Por outro lado, em capilares não-fenestrados, as proteínas podem ser transportadas, através da parede, de acordo com as necessidades, por meio de vesículas pinocitóticas.

TROCA DE LÍQUIDO ATRAVÉS DOS CAPILARES

O movimento de fluidos através da parede capilar ocorre pelas vias transcelulares e paracelulares. A membrana da célula endotelial apresenta canais para água (aquaporinas subtipo 1), que se constituem na principal via de transporte de água pela via transcelular. Por outro lado, as junções interendoteliais, as fenestras ou as fendas presentes nos capilares são o substrato anatômico para o movimento paracelular dos líquidos.

O mecanismo mais importante para o transporte de água através da parede capilar é a **osmose**. Duas forças estão envolvidas no movimento da água através da parede capilar: a diferença de pressão hidrostática transcapilar e a diferença de pressão osmótica efetiva das proteínas ou **pressão oncótica**. Estas duas forças são denominadas **forças de Starling** (foram estudadas por Ernest Starling em 1896).

A variação de pressão hidrostática (ΔP) através da parede capilar equivale à diferença entre a pressão hidrostática intravascular (pressão hidrostática capilar, P_c) e a pressão hidrostática extravascular (pressão hidrostática do fluido intersticial, P_i). Por sua vez, a variação de pressão oncótica ($\Delta \pi$) através da parede capilar é a diferença entre a pressão oncótica intravascular (determinada pelas proteínas plasmáticas, π_c) e a pressão oncótica extravascular (determinada pelas proteínas intersticiais e pelas proteoglicanas, π_i). Exemplificando, uma ΔP positiva tende a dirigir o fluido para fora do capilar, enquanto uma $\Delta \pi$ positiva atrai o fluido para dentro do capilar (Figura 29.4).

Segundo a hipótese de Starling, o fluxo de líquido através da membrana capilar (J_v) é dado pela seguinte equação:

$$J_v = L_p [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)] \quad (29.1)$$

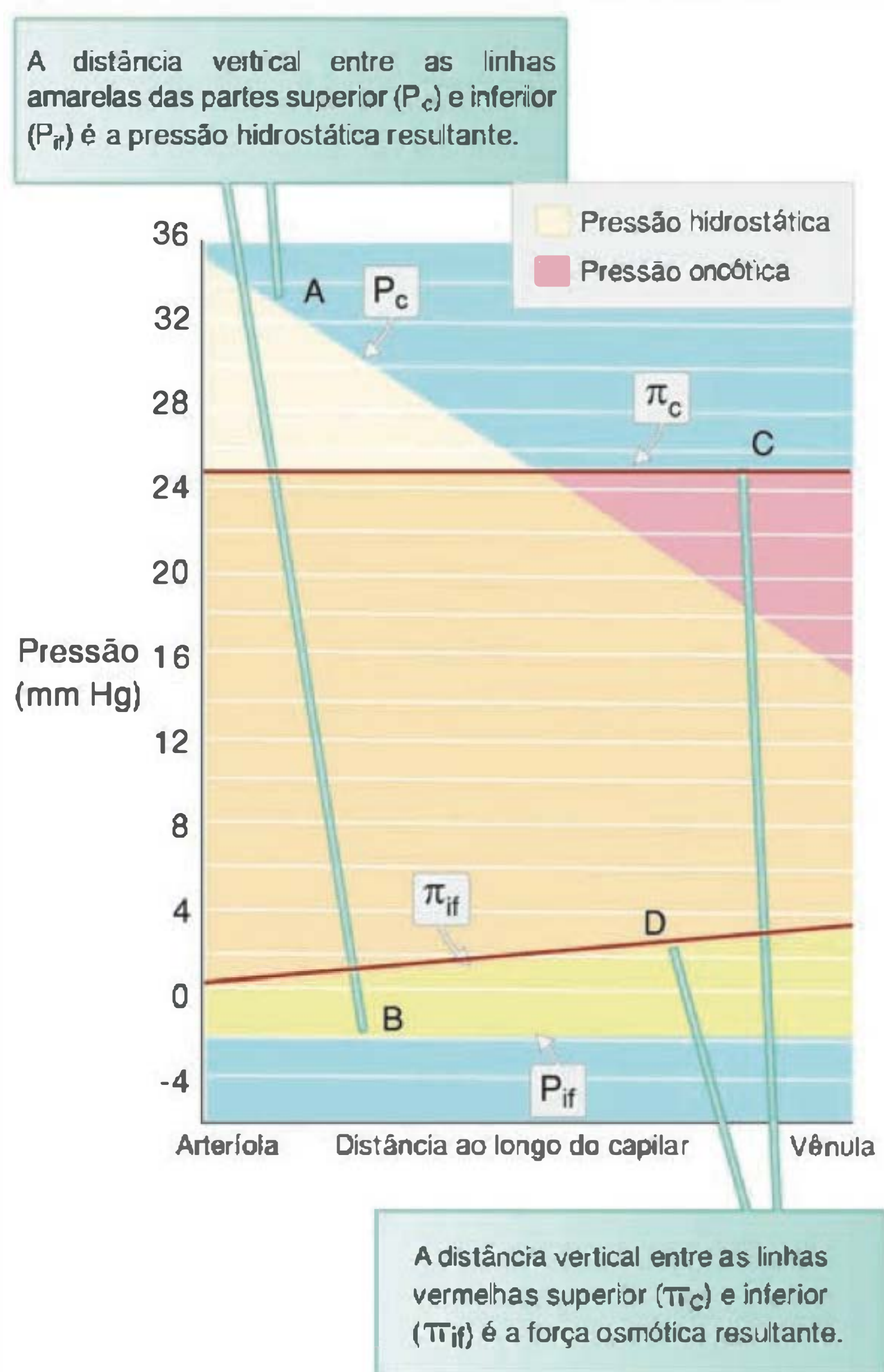
Onde:

$$(P_c - P_i) = \Delta P$$

$$(\pi_c - \pi_i) = \Delta \pi$$

$$(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i) = \text{pressão de filtração}$$

A) PRESSÃO HIDROSTÁTICA E ONCÓTICA



B) PRESSÃO TOTAL DE FILTRAÇÃO

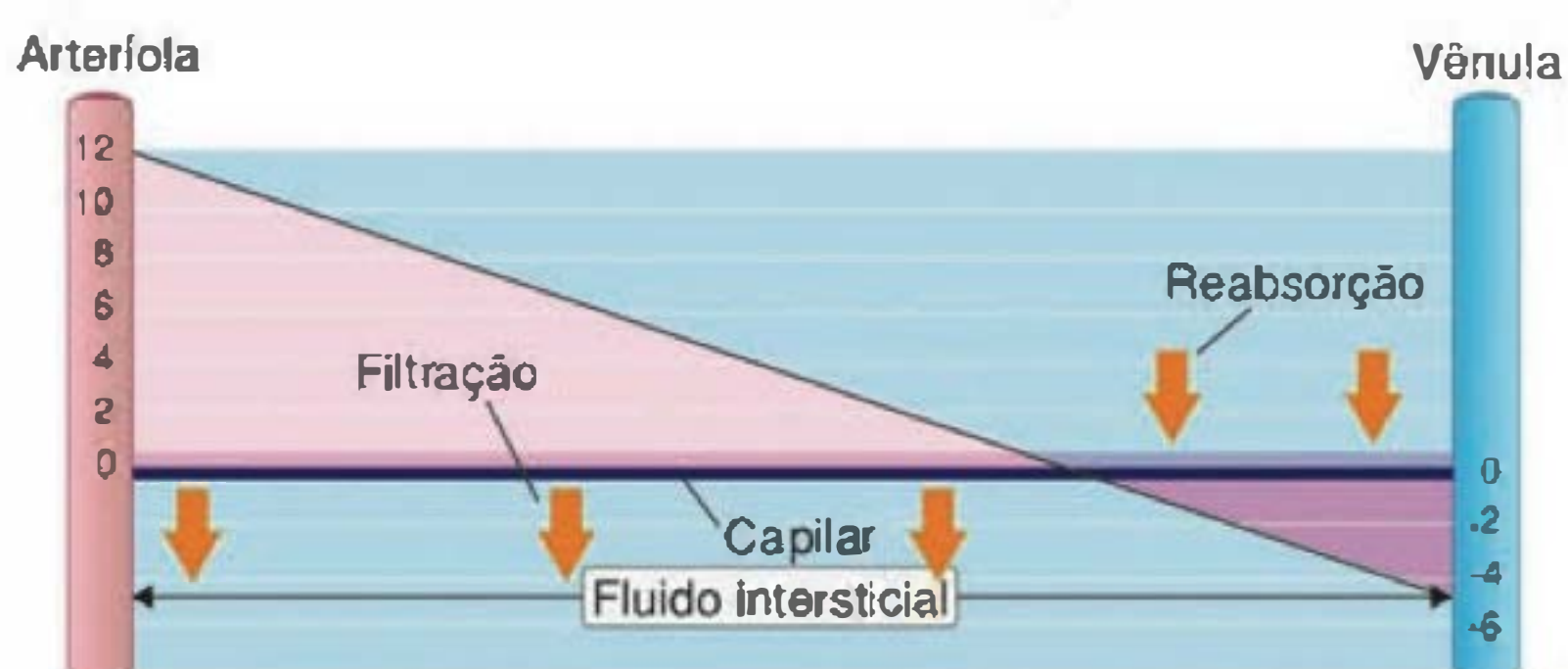


Fig. 29.4 O balanço de forças resultante entre a variação da pressão hidrostática (ΔP) e da pressão oncótica ($\Delta \pi$) através da parede capilar irá induzir fenômenos de filtração ou reabsorção, segundo a lei de Starling. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1st ed. Elsevier Science, 2003, p. 474, fig. 19.8.)

O fluxo de líquido é determinado pela **condutância hidráulica** (L_p), que representa a permeabilidade total para a água proveniente do transporte pelas aquaporinas e pelas vias paracelulares (estruturas anatómicas). A condutância hidráulica determina o valor do fluxo para uma dada diferença de pressão. Em capilares fenestrados e sinusóides, a condutância hidráulica é alta, enquanto nos capilares contínuos é baixa. Em situações de lesão da parede capilar, ocorre aumento da condutância hidráulica, o que eleva a permea-

bilidade capilar à água e a perda de proteínas (caso os poros tenham um tamanho maior do que as moléculas protéicas). Esses dois fatores, em conjunto, podem induzir a formação de edema em um determinado território. Por outro lado, existe a diferença de pressão oncótica teórica, que é proporcional à diferença de concentração de proteína entre o capilar e o interstício. O **coeficiente de reflexão** (σ) é a razão entre a diferença de pressão oncótica observada e a diferença de pressão oncótica teórica. O coeficiente σ descreve o quanto uma membrana exclui ou reflete um soluto "X". Os coeficientes de reflexão oscilam entre 0 e 1. Moléculas com coeficientes de reflexão iguais a 1 são as que contribuem com a maior parte da pressão osmótica efetiva. Assim, quando σ é igual a 1, valor obtido para as proteínas presentes no plasma, o soluto não pode atravessar a membrana, e, assim, exerce pressão osmótica em maior grau.

Quando o balanço de forças resultante da lei de Starling é positivo, ocorre **filtração**. Ou seja, o fluido passará do capilar para o interstício. Por outro lado, quando o balanço de forças for negativo, ocorrerá o caminho inverso, o fluido passará do interstício para o capilar, um fenômeno denominado **reabsorção** (Figura 29.4). Fisiologicamente, na transição da circulação arterial para a capilar, o balanço da lei de Starling é normalmente positivo (ΔP maior do que $\Delta \pi$), o que leva a uma filtração de fluidos. Já na transição da circulação capilar para a circulação venosa ocorrerá o movimento oposto, uma vez que a concentração de proteínas aumenta pela perda de água e, dessa forma, a pressão hidrostática diminui de modo importante (ver Figura 29.4). Assim, $\Delta \pi$ aumenta e ΔP_i diminui ao longo da transição do capilar para a circulação venosa, gerando absorção de fluido nesta região.

Como mencionado, o fluxo sanguíneo para um determinado território capilar modifica-se de acordo com a resistência à passagem de sangue exercida pelas arteríolas. A resistência vascular pode ser modificada constantemente por meio de mudanças no tônus do músculo liso vascular. Assim, compreender os mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo se faz necessário para entender uma função primordial do sistema cardiovascular que é a perfusão tecidual.

MECANISMOS DE CONTROLE DO FLUXO SANGÜÍNEO

A regulação do tônus do músculo liso vascular pode ocorrer localmente por intermédio de mecanismos intrínsecos, autócrinos ou parácrinos. O tônus do músculo liso também pode ser controlado pelo sistema nervoso e por hormônios liberados na circulação.

Mecanismos locais de regulação do tônus vascular

TÔNUS MIOGÊNICO

Um dos mecanismos locais e intrínsecos do músculo liso vascular é o **tônus miogênico**. O controle miogênico exerce papel primordial na manutenção do tônus vascular basal e na auto-regulação do fluxo sanguíneo e da pressão hidrostática capilar. O mecanismo básico que ativa o tônus miogênico é a diferença de pressão transluminal e se baseia na lei de Laplace.

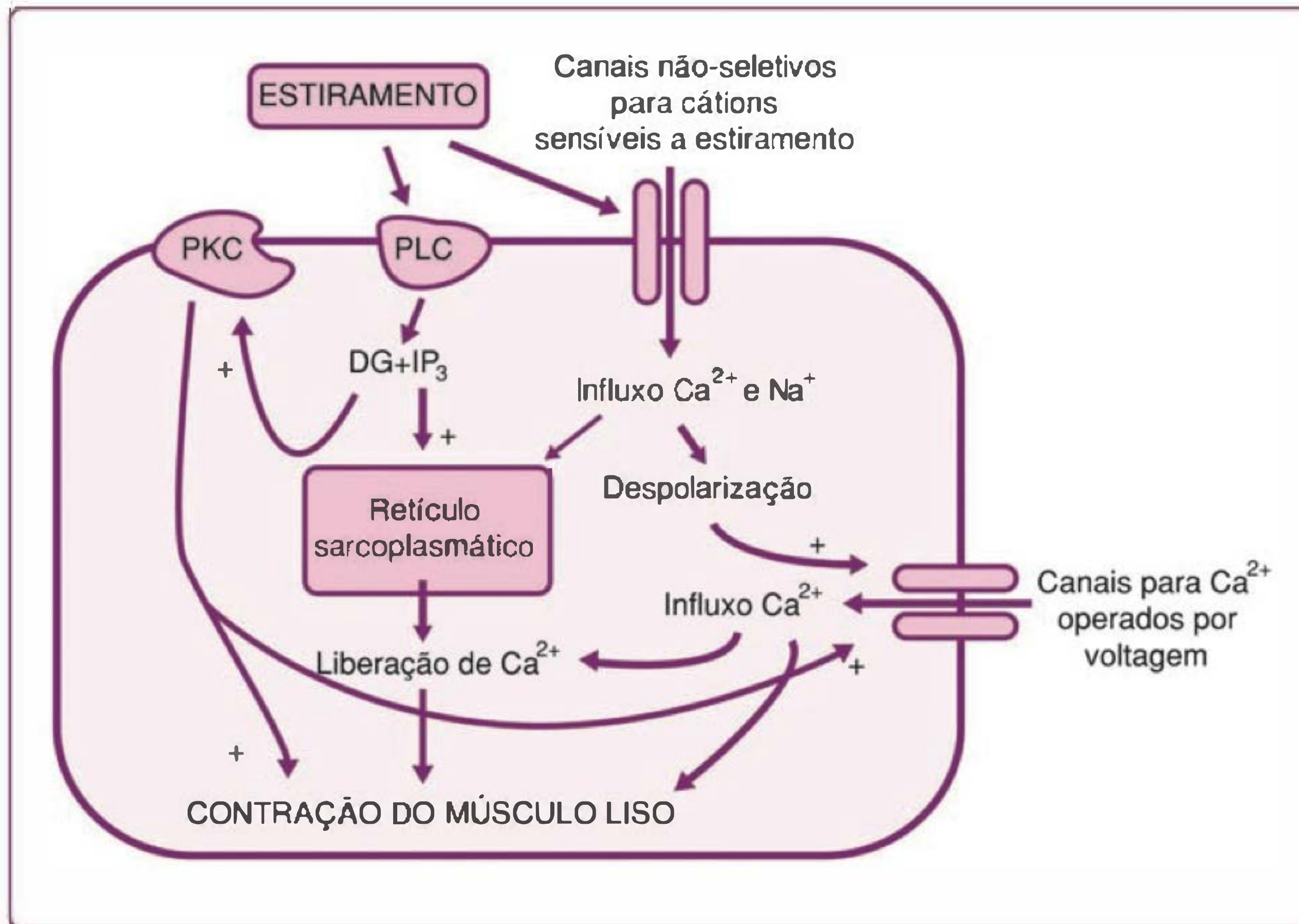


Fig. 29.5 Mecanismos celulares envolvidos na ativação do tônus miogênico após aumento da pressão para um determinado território vascular. PKC, proteína quinase C; PLC, fosfolipase C; DG, diacilglicerol; IP₃, inositol tris-fosfato. (Modificado de Komaru *et al.*, 2000.)

Segundo a lei de Laplace, em um vaso cilíndrico de raio R a tensão linear na parede é dada por:

$$\text{Tensão} = \text{Pressão} \times \text{Raio} \quad (29.2)$$

onde a tensão é definida como a força que tende a romper a parede do vaso e é dada em dinas/cm.

Para vasos com parede espessa, a lei de Laplace pode ser expressa na sua forma alternativa:

$$\text{Tensão} = \frac{\text{Pressão transluminal} \times \text{Raio}}{\text{Espessura da parede}} \quad (29.3)$$

onde a pressão transluminal é definida como $P_{\text{intravaso}} - P_{\text{externa}}$ e a tensão da parede é dada em dinas/cm².

Como a pressão extravaso é muito próxima a 0 mm Hg (pressão atmosférica), a pressão efetiva é a pressão intravascular. Assim, na parede vascular, a tensão é o quociente entre a força que tende a romper a parede pela área de secção transversa da parede do vaso.

O **mecanismo miogênico** é ativado da seguinte forma: todas as vezes em que o fluxo sanguíneo para um determinado território aumenta, devido à elevação da pressão arterial (pressão intravaso), ocorre, diretamente, distensão da parede vascular. Na membrana das células do músculo liso vascular existem canais catiônicos, com pequena seletividade intercatiônica, sensíveis ao estiramento. Devido à distensão da parede vascular, ocorre, reflexamente, a abertura desses canais e a conseqüente entrada de cálcio e sódio nos miócitos vasculares. Esse aumento de cargas positivas no meio intracelular despolariza as células musculares lisas e, conseqüentemente, ocorre abertura de canais para cálcio voltagem-sensitivos. A abertura desses canais gera uma corrente de influxo de cálcio que dispara o processo de contração do músculo liso vascular. Além disso, há liberação de cálcio armazenado no retículo sarcoplasmático, devido tanto à ativação da fosforilase C (PLC) e ao aumento das concentrações intracelulares de IP₃ como pela própria libe-

ração de cálcio induzida por cálcio. Essas duas fontes de cálcio contribuem para o mecanismo de contração miogênica. Somando-se ao aumento das concentrações intracelulares de cálcio, também ocorre ativação da proteína quinase C (PKC), com conseqüente aumento de afinidade do aparato contrátil pelo cálcio e elevação do influxo de Ca²⁺. Assim, em resposta a um aumento da pressão intravascular, reflexamente tem-se redução do calibre vascular, o que contribui

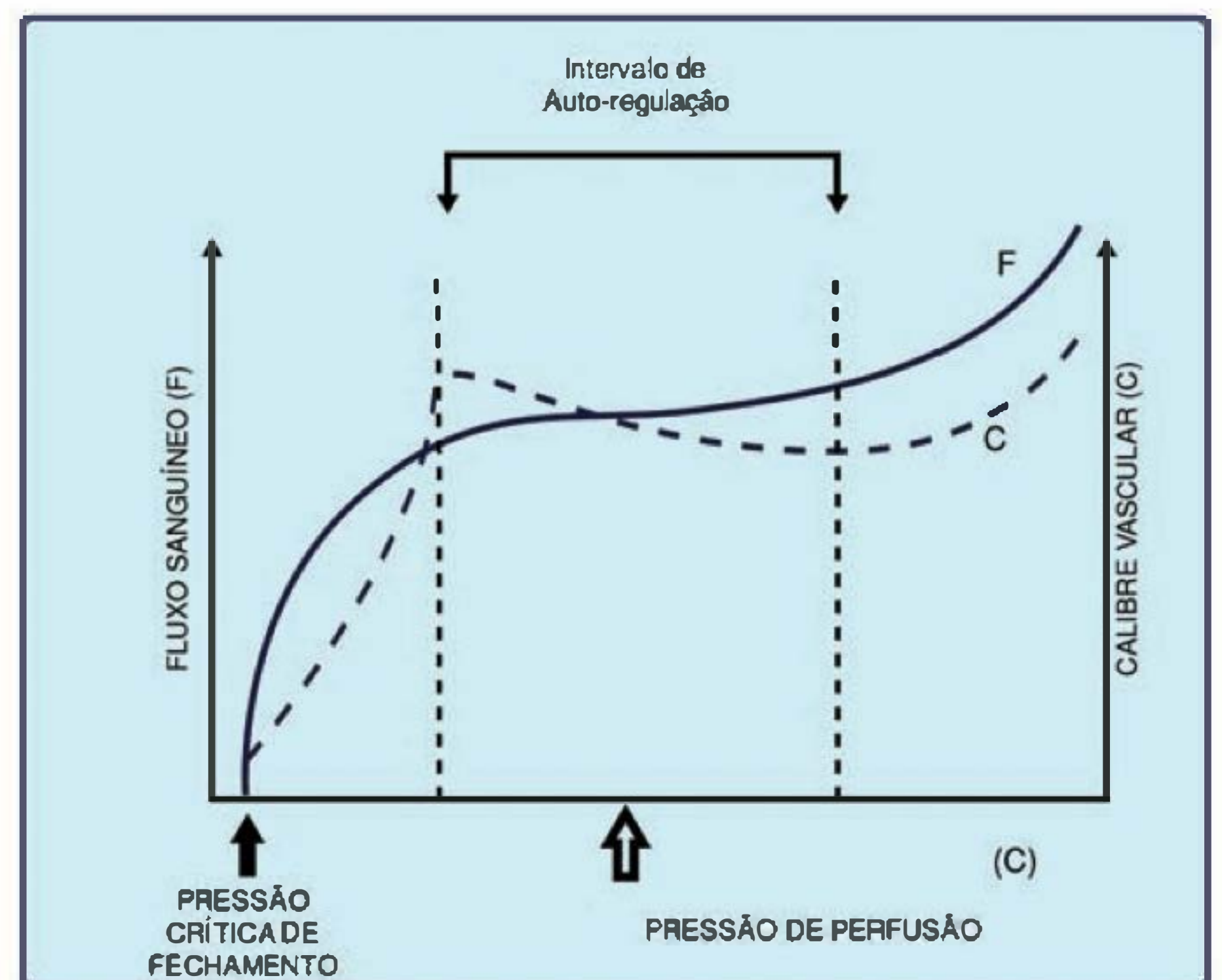


Fig. 29.6 Influência da mudança nos níveis da pressão de perfusão no fluxo sanguíneo (F) e no calibre vascular (C). Intervalo de auto-regulação é uma faixa de pressão de perfusão na qual pequenas mudanças no calibre vascular induzem modificações no fluxo sanguíneo para um determinado território, na tentativa de manter o fluxo sanguíneo dentro de uma faixa constante. (Modificado de Shepherd e Vanhoutte, 1980.)

para o aumento da resistência vascular local e conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo e manutenção da pressão hidrostática capilar (Figura 29.5). Esses ajustes são realizados com a finalidade de manter um fluxo sanguíneo constante.

O inverso pode ocorrer em uma situação de queda da pressão arterial, com conseqüente redução do fluxo para um determinado território. Nessa situação, ocorre redução da probabilidade de abertura dos canais não-seletivos para cátions sensíveis a estiramento, o que induz a uma hiperpolarização da célula muscular lisa, seguida de vasodilatação e redução da resistência vascular para o tecido em questão, o que contribui para o aumento de fluxo sanguíneo para esse território, em conseqüência da queda de pressão trans-luminal (Figura 29.6).

CONTROLE METABÓLICO DO FLUXO SANGUÍNEO

Um segundo mecanismo local que regula o fluxo sanguíneo é o **controle metabólico do fluxo sanguíneo**.

A hipótese metabólica baseia-se no fato de que a oferta de oxigênio a um tecido deve ser proporcional ao seu consumo. Para que isso ocorra em situações de aumento de consumo, como o exercício físico, são gerados fatores vasodilatadores produzidos no próprio tecido que irão atuar nas arteríolas que irrigam esse território.

Entre os principais fatores metabólicos existentes podemos citar a adenosina, o O_2 , o CO_2 , o H^+ e, conseqüentemente, o pH, as mudanças na osmolaridade do meio e o K^+ . Quanto maior a demanda metabólica, maior é a produção desses fatores vasodilatadores locais, os quais produzem vasodilatação, com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo local.

A **adenosina** é um metabólito proveniente da clivagem do ATP. Em situações em que ocorre aumento da clivagem

do ATP, como durante o exercício físico, ocorre geração de ADP, o qual sofre clivagem de mais um fosfato, formando o AMP. O AMP sofre a ação da 5' nucleotidase, gerando o metabólito ativo adenosina. A adenosina, produzida nas células musculares estriadas, se difunde para o interstício, no qual há uma grande quantidade de vasos sanguíneos. Assim, a adenosina se acopla ao seu receptor (receptor purinérgico subtipo A_2) presente no músculo liso vascular de arteríolas, ativando a adenilato ciclase, que gera, como segundo mensageiro, o AMPc (Figura 29.7). Este, por sua vez, via ativação de proteína quinase A (PKA), é responsável por reduzir a entrada de cálcio no músculo liso vascular, diminuir a sensibilidade de proteínas contráteis ao cálcio, assim como hiperpolarizar o músculo liso vascular via abertura de canais para potássio sensíveis a ATP. Esses mecanismos, atuando em conjunto, induzem vasodilatação e, assim, aumentam o aporte sanguíneo para o tecido que está metabolicamente ativo.

As modificações nas pressões parciais de O_2 e CO_2 também contribuem para as mudanças no tônus do músculo liso vascular. Em situações nas quais há aumento do consumo de O_2 , com conseqüente elevação da produção de CO_2 , ocorre acidificação intersticial devido ao aumento da produção de íons H^+ , provenientes da hidratação do CO_2 intensificada pela ação da anidrase carbônica ($CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$). O músculo liso vascular responde à acidificação do meio diminuindo a afinidade das proteínas contráteis ao cálcio, o que induz vasodilatação, queda da resistência e aumento do fluxo sanguíneo para o tecido metabolicamente ativo. O aumento da perfusão remove o CO_2 formado no tecido. Além do mais, a própria queda na pressão parcial de O_2 induz a produção de adenosina e diminui a concentração de ATP livre no tecido, o

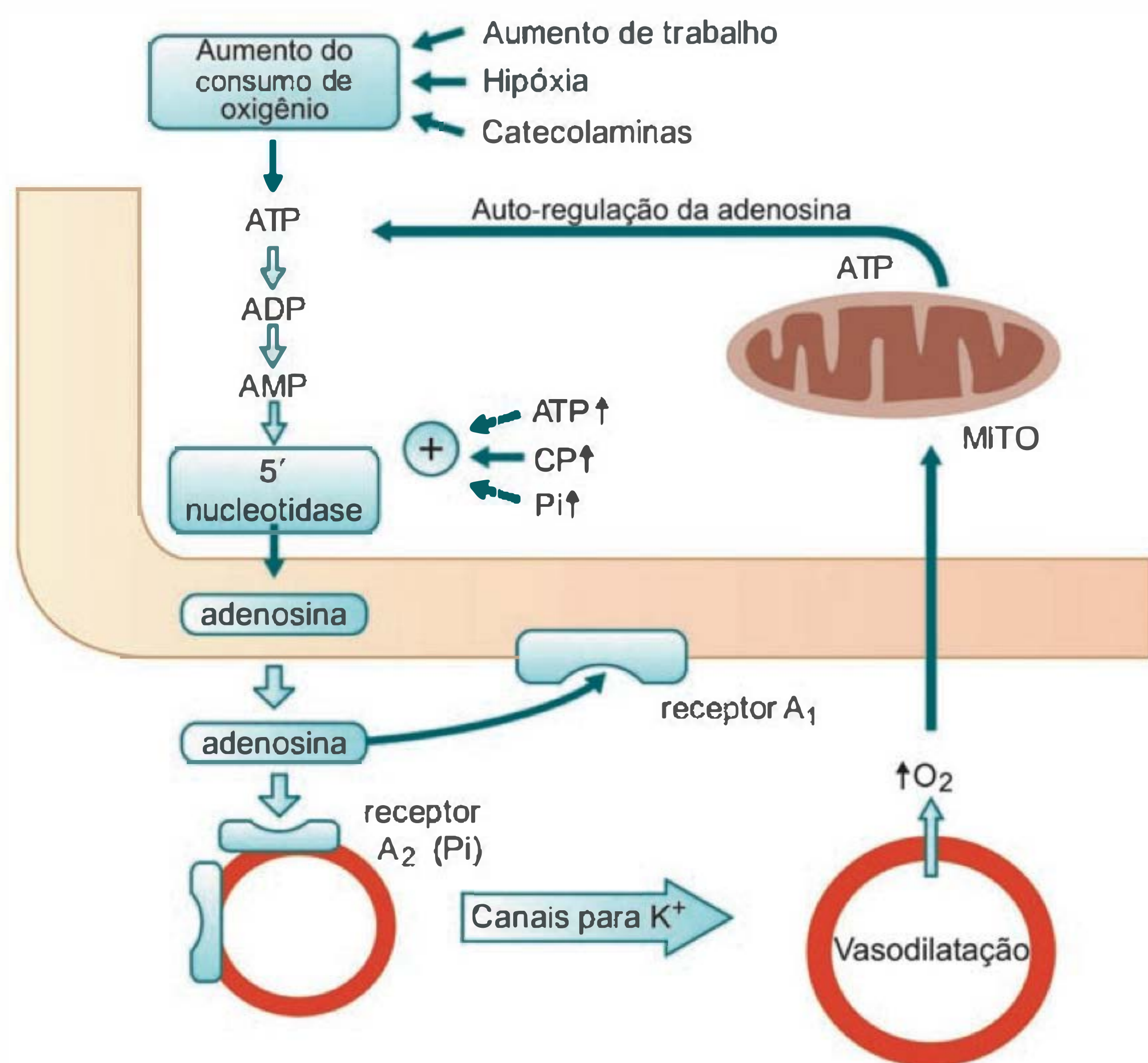


Fig. 29.7 Mecanismo de síntese da adenosina por meio da clivagem de ATP no músculo estriado em situações de aumento de trabalho ou hipóxia, sua liberação e ação em receptores purinérgicos (A_2) localizados nos vasos sanguíneos, induzindo vasodilatação. MITO, mitocôndria; CP, creatinofosfatase; Pi, fosfato inorgânico. (Modificado de Opie, 1998.)

que acarreta a abertura de canais para potássio sensíveis ao ATP. O aumento da probabilidade de abertura desses canais induz hiperpolarização do músculo liso vascular, com conseqüente redução da concentração intracelular de cálcio e relaxamento da musculatura lisa vascular. Porém, o processo inverso também pode ocorrer em situações nas quais aumente a pressão de O_2 e reduza a de CO_2 : neste caso, ocorre alcalinização e redução na probabilidade de abertura dos canais para potássio, com despolarização da membrana das células musculares, o que aumenta as concentrações de cálcio no meio intracelular e a afinidade das proteínas contráteis a este. Essa resposta causa redução do raio vascular e aumento da resistência, com conseqüente diminuição do fluxo sanguíneo vascular.

Um terceiro fator metabólico envolvido nas mudanças de tônus do músculo liso vascular é o **íon potássio (K^+)**. O músculo estriado, em resposta à estimulação elétrica via potenciais de ação, sofre desequilíbrio iônico transitório, causado pelo efluxo excessivo de K^+ . Esse pequeno aumento nas concentrações extracelulares de K^+ ativa a Na^+-K^+ ATPase presente nas células musculares lisas das arteríolas situadas no interstício. O fluxo iônico gerado pela ativação da Na^+-K^+ ATPase cria uma corrente hiperpolarizante, que reduz a probabilidade de abertura dos canais para cálcio sensíveis à voltagem. Assim, ocorre redução nas concentrações intracelulares de cálcio, com conseqüente vasodilatação.

Como descrito anteriormente, nas três situações, sempre que um tecido aumente seu metabolismo, os próprios fatores

metabólicos locais induzem vasodilatação, acarretando queda na resistência vascular periférica, com conseqüente aumento do aporte sanguíneo para esse tecido. Assim, no controle metabólico do fluxo sanguíneo, podemos ter dois exemplos de hiperemia ou aumento de fluxo para um determinado território: as **hiperemias ativa e reativa**. A hiperemia ativa ilustra o conceito de que o fluxo sanguíneo aumenta para um tecido proporcionalmente a sua atividade metabólica. Um exemplo é o exercício físico, pois a atividade metabólica do grupo muscular exercitado aumenta e os próprios metabólitos formados localmente induzem vasodilatação e conseqüente aumento do fluxo sanguíneo para esse território. Por sua vez, a hiperemia reativa é caracterizada por aumento de fluxo em resposta a um período prévio de redução do fluxo sanguíneo para um determinado território. Um exemplo de hiperemia reativa é o aumento de fluxo após a retirada de uma oclusão arterial (desinsuflar um manguito após medida da pressão arterial). Quando ocorre obstrução arterial, o território irrigado por esta artéria recebe fluxo sanguíneo menor do que o normal; mantendo o metabolismo basal normal, há um déficit de O_2 e nutrientes. Esse déficit vai gerar metabólitos vasodilatadores, minimizando os efeitos da obstrução.

ENDOTÉLIO VASCULAR

Localmente também existe a liberação parácrina ou autócrina de fatores produzidos nas células endoteliais, no músculo liso e na adventícia vascular que contribuem para a regulação do tônus vascular.

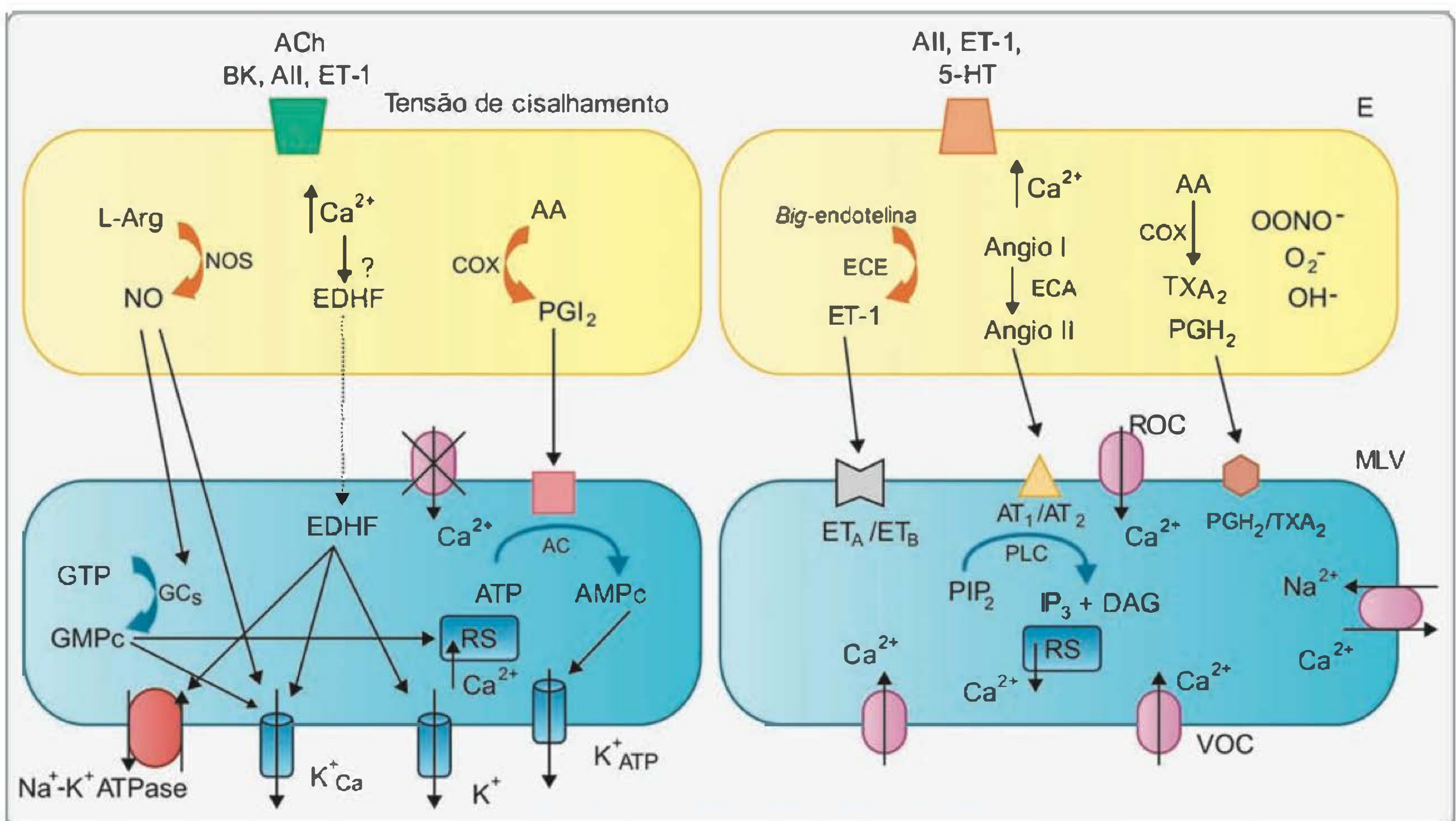


Fig. 29.8 Fatores vasodilatadores óxido nítrico (NO), fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e prostaciclina (PGI₂); e vasoconstritores angiotensina II (Angio II), endotelina (ET-1), tromboxano A₂ e PGH₂ (TXA₂ e PGH₂), derivados do endotélio vascular. Vias de ação dos fatores derivados do endotélio no músculo liso vascular. L-Arg, L-arginina; NOS, sintase de óxido nítrico; AA, ácido araquidônico; COX, ciclooxigenase; ECE, enzima conversora de endotelina; ECA, enzima conversora de angiotensina; ACh, acetilcolina; BK, bradicinina; 5-HT, serotonina; VOC, canais para cálcio operados por voltagem; ROC, canais para cálcio operados por receptor; RS, retículo endoplasmático; E, célula endotelial; MLV, músculo liso vascular.

A partir da década de 1980, demonstrou-se a importância das células endoteliais na síntese e liberação de substâncias vasoativas. Assim, o endotélio deixou de ter papel coadjuvante de barreira entre o sangue e a parede vascular e passou a ser considerado um órgão endócrino, com capacidade de modular a motricidade vascular, a coagulação sanguínea e o crescimento vascular.

O endotélio vascular produz substâncias vasodilatadoras como **óxido nítrico**, **prostaciclina** e **fator hiperpolarizante derivado do endotélio** (EDHF), além de substâncias vasoconstritoras como **endotelina**, **prostaglandinas**, **angiotensina II** e **espécies reativas do oxigênio** (Figura 29.8).

O principal fator vasodilatador de ação fisiológica liberado pelo endotélio é o **óxido nítrico**. Este é liberado em situações de aumento da tensão de cisalhamento exercida pelo sangue na parede das células endoteliais, por exemplo, durante o exercício físico, devido ao incremento na velocidade do sangue para um determinado território ativo. Nas células endoteliais existem canais para cálcio sensíveis à tensão de cisalhamento exercida pelo sangue (Figura 29.9). Esses canais respondem à elevação na tensão de cisalhamento, aumentando sua probabilidade de abertura e induzindo aumento no influxo de cálcio para as células endoteliais. O aumento da concentração intracelular de cálcio nas células endoteliais ativa uma enzima denominada **sintase do óxido nítrico**. Esta enzima é responsável pela clivagem do aminoácido L-arginina, gerando óxido nítrico e L-citrulina (metabólito inativo) (Figura 29.9).

Até o momento foram descritos dois tipos de isoformas da sintase do óxido nítrico (NOS): a constitutiva (NOSc), que é dependente da elevação intracelular de cálcio nas células endoteliais, e a induzível (NOSi ou tipo II), que é independente das elevações de cálcio, porém, depende de ativação por citocinas. A NOSc é dividida em duas isoformas, uma descrita primeiramente nas células endoteliais, sendo chamada de isoforma endotelial (NOSe ou tipo III), e uma segunda descrita primeiramente em células neuronais, denominada isoforma neuronal (NOSn ou tipo I). Hoje é sabido que essas isoformas são constitutivas em vários tecidos de mamíferos, e que nos vasos sanguíneos ocorre a expressão dessas três isoformas. Porém, a que possui atividade fisiológica mais importante é a NOSe, mas, com o envelhecimento e com o desenvolvimento de patologias, como a hipertensão arterial e o diabetes melito, as outras duas isoformas também contribuem para a geração de óxido nítrico. Além da tensão de cisalhamento, os efeitos do estrogênio, insulina, fator natriurético atrial, endotelina, angiotensina II, bradicinina e adrenalina, em receptores específicos na membrana da célula endotelial, elevam a concentração intracelular de cálcio e, assim, ativam a NOSc e aumentam a produção de óxido nítrico (Figuras 29.8 e 29.9).

O óxido nítrico gerado nas células endoteliais difunde-se para o músculo liso vascular, onde age em vários níveis. O de maior magnitude é a sua ação sobre a enzima guanilato ciclase solúvel (GCs). Sob a ação do NO, a GCs ativa

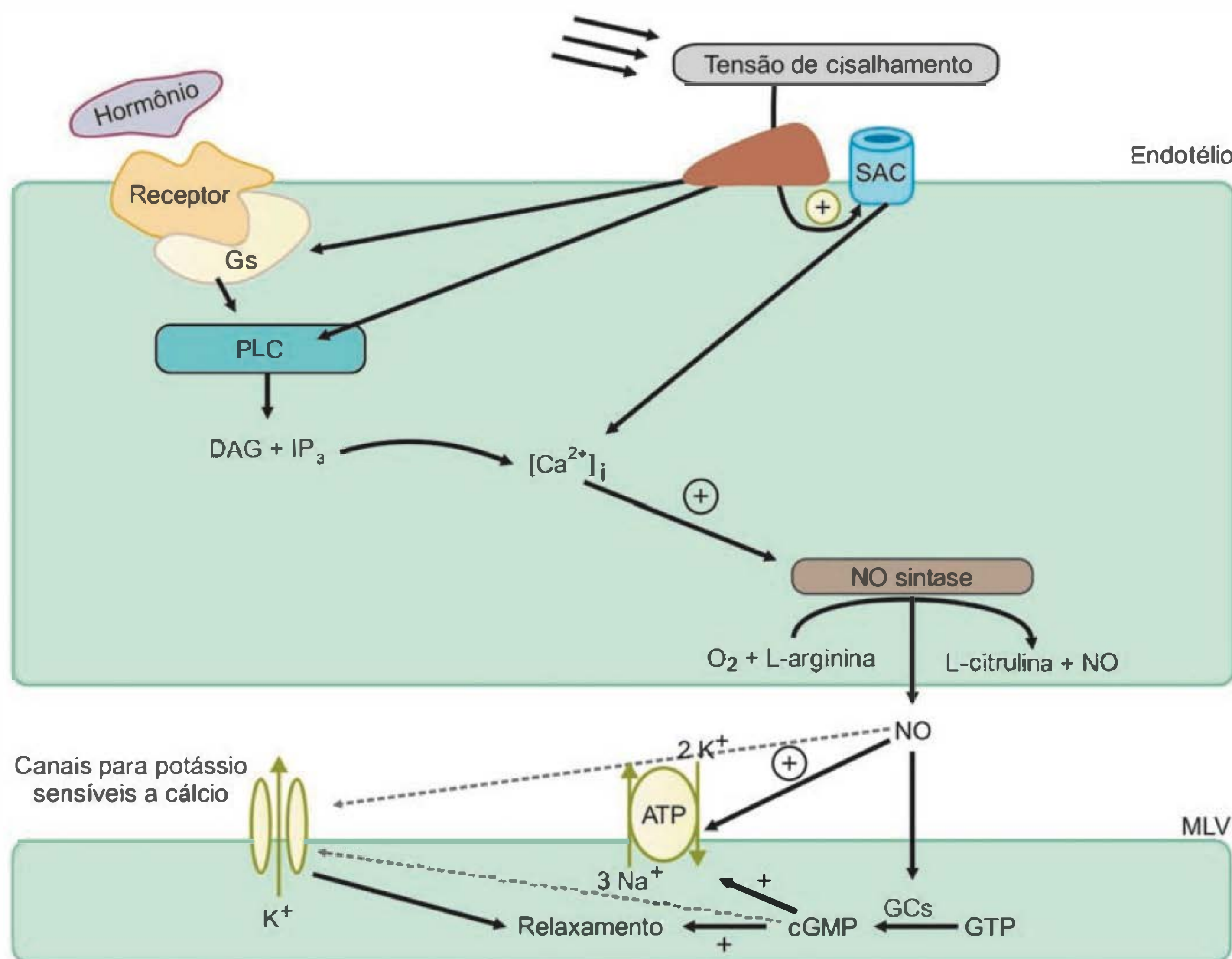


Fig. 29.9 Mecanismo de ativação da sintase do óxido nítrico, devido ao aumento da tensão de cisalhamento nas células endoteliais. NOS, sintase do óxido nítrico; SAC, canal ativado por estiramento; NO, óxido nítrico. (Modificado de Laughlin e Korzick, 2000.)

forma GMPc, que é o segundo mensageiro das ações do óxido nítrico no músculo liso vascular. Como consequência, ocorre redução do conteúdo intracelular de cálcio tanto via recaptação deste para o retículo sarcoplasmático como por extrusão para o meio extracelular. Também ocorre redução da entrada de cálcio por diminuição da probabilidade de abertura dos canais para cálcio na membrana do músculo liso vascular. Além de reduzir a concentração intracelular de cálcio, também há diminuição da afinidade das proteínas contráteis pelo cálcio. Por outro lado, por ação direta ou via ativação de GMPc, o óxido nítrico também induz hiperpolarização do músculo liso vascular tanto por aumentar a probabilidade de abertura de canais para potássio sensíveis a cálcio como por ativar a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase. Em conjunto, esses mecanismos são responsáveis pela vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (Figuras 29.8 e 29.9)

Um segundo fator vasodilatador liberado pelo endotélio é a **prostaciclina (PGI_2)**. Essa prostaglandina, como todas as outras, é derivada da clivagem do ácido araquidônico por ação da enzima **ciclooxigenase (COX)**. A PGI_2 possui ação fisiológica vasodilatadora discreta, porém, tem uma potente ação antiagregante plaquetária. A PGI_2 age nas células do músculo liso vascular em receptores específicos, ativando a adenilato ciclase (AC). A ativação desta enzima cliva o ATP em AMPc, que é o segundo mensageiro, o qual dispara os efeitos da PGI_2 . O aumento da concentração de AMPc no músculo liso vascular induz redução da afinidade das proteínas contráteis ao cálcio, assim como hiperpolarização via abertura de canais para potássio sensíveis a AMPc (Figura 29.8).

Um terceiro fator vasodilatador produzido pelo endotélio é o **EDHF**. Sua origem ainda é desconhecida e controversa, parecendo estar na dependência do tipo de artéria e do modelo animal estudados. Como o nome já denota, o EDHF age induzindo hiperpolarização das células de músculo liso vascular por aumentar a probabilidade de abertura de canais para potássio, ativação da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase, entre outros mecanismos, na dependência do leito vascular estudado (Figura 29.8).

Em suma, esses três fatores, ao agirem no músculo liso vascular, levam a vasodilatação, com consequente aumento do calibre do vaso e queda da resistência vascular, o que contribui para aumento do fluxo e da disponibilidade de nutrientes para um determinado tecido.

As células endoteliais também liberam fatores vasoconstritores. A **endotelina (ET)** é o mais potente fator vasoconstritor liberado pelo endotélio, sendo capaz de induzir contração de forma lenta, porém sustentada (Figura 29.10). A endotelina é um peptídeo formado por 21 aminoácidos, produzido e liberado pelas células endoteliais quando estas são estimuladas pelo cisalhamento, hipóxia, angiotensina II e espécies reativas do oxigênio. Existem três isoformas de endotelina: ET-1, ET-2 e ET-3, mas o endotélio vascular é capaz de sintetizar somente a ET-1. A endotelina é sintetizada a partir da pré-pró-endotelina, que é clivada por uma endopeptidase, formando a pró-endotelina (ou *big-endotelina*), que sofre posteriormente a ação da enzima convertora de endotelina (ECE). A endotelina pode mediar efeitos vasodilatadores ou constritores, na dependência da localização dos seus receptores na parede vascular. Através dos receptores ET_A e ET_B , localizados no músculo liso vascular, ela induz contração e proliferação celular. Porém, quando esses mesmos receptores estão localizados nas células endoteliais, eles são responsáveis pela produção de óxido nítrico e prostaciclina, que induz vasodilatação. O balanço das ações da endotelina em seus receptores endoteliais e na musculatura lisa vascular determina se o seu efeito contrátil será de maior ou menor magnitude (Figura 29.10).

O segundo fator contrátil também é um peptídeo, formado por 8 aminoácidos e denominado **angiotensina II**. A angiotensina II, assim como a endotelina, é um potente vasoconstritor e induz crescimento e proliferação celular. Até o final da década de 1980 e início da década de 1990, o sistema renina-angiotensina (SRA), classicamente descrito como um sistema circulante, como será discutido mais adiante neste capítulo, passou também a ser considerado um sistema de produção local em vários tecidos do organismo. Os vasos sanguíneos possuem os consti-

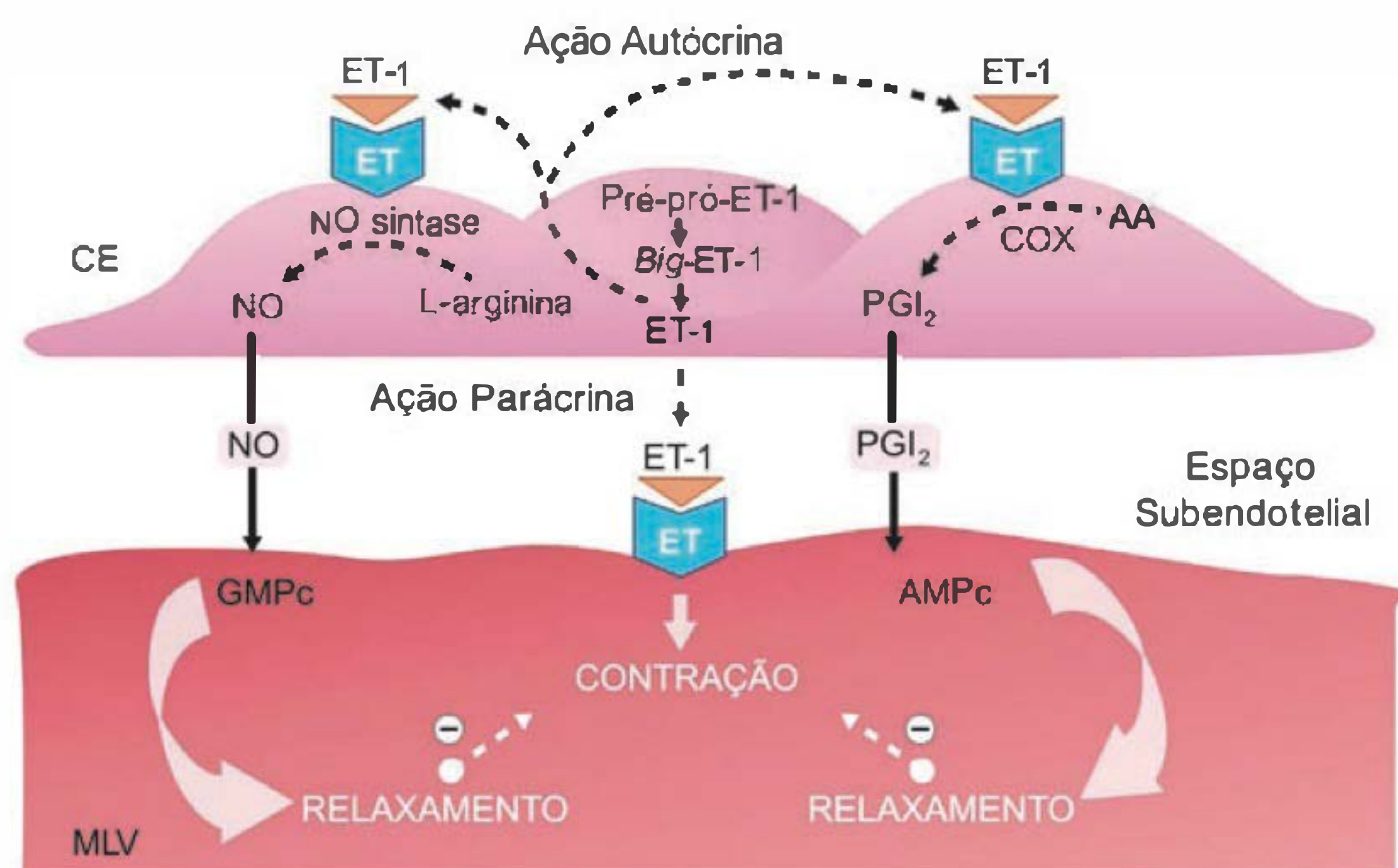


Fig. 29.10 Mecanismos de ação da endotelina 1 (ET-1) nas células endoteliais e de músculo liso. CE, células endoteliais; MLV, músculo liso vascular; ET, endotelina. (Figura gentilmente cedida pela Professora Rita C. P. Tostes e Departamento de Farmacologia, ICB-USP.)

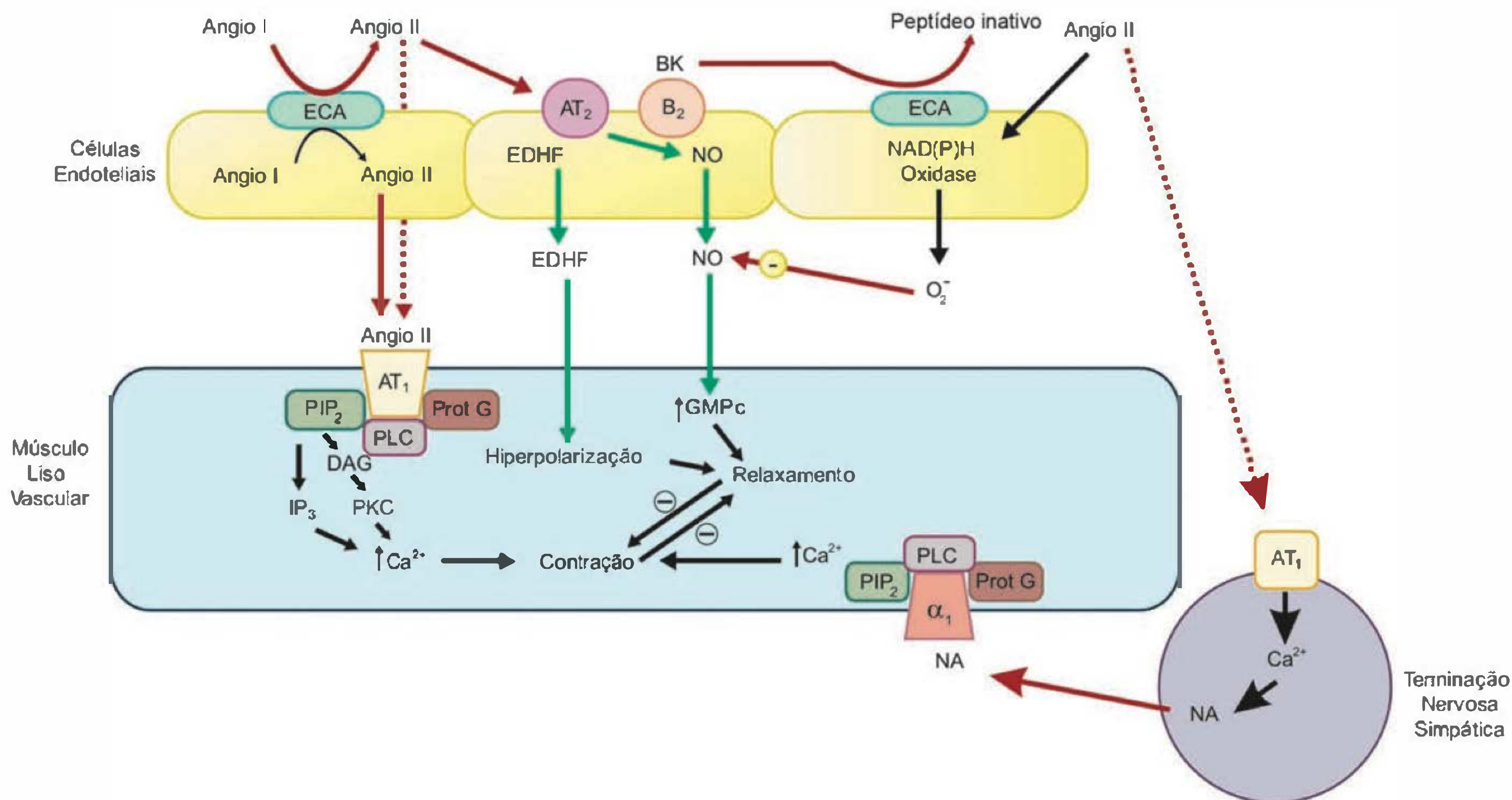


Fig. 29.11 Mecanismo de síntese de angiotensina II nas células endoteliais e sua ação nas células de músculo liso vascular, terminal nervoso simpático e nas células endoteliais. NA, noradrenalina; α_1 , receptor α_1 -adrenérgico; BK, bradicinina; B₂, receptor B2 de bradicinina.

tuíntes que permitem a síntese desse peptídeo. O angiotensinogênio presente nas células endoteliais sofre a ação da renina, formando a angiotensina I (um decapeptídeo). Esta, por sua vez, sofre a ação da **enzima conversora de angiotensina (ECA)**, que está na face luminal das células endoteliais, formando a angiotensina II (um octapeptídeo) (Figura 29.11).

Assim como a endotelina, as ações da angiotensina II são dependentes de sua ligação a receptores específicos. Por meio do receptor AT₁ localizado no músculo liso vascular, a angiotensina II induz contração e proliferação celular. Por sua vez, por meio do receptor AT₂, a angiotensina exerce suas ações antiproliferativas e de vasodilatação mediada pela formação de óxido nítrico e de EDHF. Além de suas ações diretas como vasoconstritor via receptor AT₁, a angiotensina II também ativa a síntese de endotelina, como citado anteriormente, e libera noradrenalina das terminações nervosas simpáticas. Cabe ressaltar que a enzima conversora de angiotensina, como está localizada na superfície luminal da célula endotelial, age também sobre a **bradicinina** circulante que, como veremos mais adiante, é um potente vasodilatador endógeno. A ação da enzima conversora de angiotensina sobre a bradicinina cliva este peptídeo ativo em um peptídeo sem atividade biológica. A angiotensina II também ativa a enzima NAD(P) oxidase, que é a principal fonte de ânion superóxido (O₂⁻) no tecido vascular. Por sua vez o O₂ formado reduz a biodisponibilidade do NO, potencializando a contração induzida pela angiotensina II. Assim, a angiotensina II induz seu efeito contrátil via

ação muscular direta, por aumento da produção e liberação de fatores vasoconstritores e redução de mediadores vasodilatadores (Figura 29.11).

Um terceiro grupo de fatores contráteis liberado pelo endotélio vascular são os **prostanóides vasoconstritores**. Entre os principais prostanóides vasoconstritores estudados estão o **tromboxano A₂** e o **PGH₂**. Vários são os estímulos que levam à liberação de tromboxano A₂ e PGH₂ a partir das células endoteliais, entre eles noradrenalina, serotonina, histamina, trombina e hipóxia (Figura 29.8). Esses prostanóides agem em receptores específicos de membrana, ativando a contração do músculo liso vascular, e na membrana das plaquetas, ativando a agregação plaquetária. O papel desses prostanóides está potencializado em situações patológicas como hipertensão arterial e diabetes melito.

Todos os mediadores contráteis liberados pelas células endoteliais agem no músculo liso vascular em receptores específicos que são receptores com 7 domínios transmembrana acoplados a uma proteína G. A ativação desses receptores ativa a fosfolipase C (PLC) que cliva o fosfatidilinositol bisfosfato (PIP₂) em diacilglicerol (DAG) e inositol trisfosfato (IP₃). O IP₃ abre canais para cálcio no retículo sarcoplasmático e o diacilglicerol ativa a PKC, responsável por aumentar a sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio e a probabilidade de abertura de canais para cálcio. Esses mecanismos, atuando em conjunto, induzem contração do músculo liso vascular, o que reduz o diâmetro vascular e aumenta a resistência, levando a uma redução do fluxo sanguíneo ao território estimulado (Figura 29.8).

Cabe ressaltar que os mecanismos anteriores não atuam isoladamente e a contração da musculatura lisa induzida pela endotelina ou angiotensina II, por exemplo, será contraposta pela liberação de fatores vasodilatadores derivados do endotélio, como o óxido nítrico. O resultado final, contração ou relaxamento vascular, é o resultado do balanço entre essas duas forças opostas.

Por fim, o endotélio vascular, fisiologicamente, porém em maior magnitude em situações patológicas, produz **espécies reativas do oxigênio**, como o ânion superóxido (O_2^-), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o peroxinitrito ($ONOO^-$). Cabe ressaltar que as espécies reativas do oxigênio são essenciais para as defesas imunológicas do organismo, pois é por meio de sua liberação que macrófagos, ao fagocitarem agentes patogênicos, podem induzir lise e morte dos mesmos. No vaso sanguíneo, o ânion superóxido age principalmente como varredor de óxido nítrico. Ou seja, a reação do ânion superóxido com o óxido nítrico gera o peróxido nitrito. Esta reação leva a uma redução da biodisponibilidade de óxido nítrico ao mesmo tempo que o peróxido nitrito pode danificar estruturalmente a parede celular e, em alguns tipos de vasos arteriais, também produz diretamente vasoconstrição. Sendo assim, em situações nas quais existir aumento de estresse oxidativo, como na hipertensão arterial, diabetes melito, tabagismo, envelhecimento, entre outras, é possível observar redução da vasodilatação e predomínio dos componentes contráteis devido à redução da biodisponibilidade de óxido nítrico. Sabe-se que a própria endotelina, a angiotensina II, o tromboxano A_2 e a PGH_2 são fortes indutores da síntese de espécies reativas do oxigênio e, devido a isso, os seus efeitos contráteis são potencializados (Figuras 29.8 e 29.11).

Outros fatores de ação local parácrina são liberados pelos mais diversos processos, porém, sem depender de uma síntese e liberação vascular. Entre eles podemos citar a histamina, a serotonina e a bradicinina.

HISTAMINA

A **histamina** é liberada pelos mastócitos em resposta a uma reação traumática. Durante uma injúria tecidual, inflamação ou reação antígeno-anticorpo, a histamina é liberada localmente, induzindo resposta dupla: vasodilatação arteriolar, que induz aumento de fluxo capilar local, e vasoconstrição venosa, que reduz o escoamento deste fluxo. Essa resposta contribui para o aumento da pressão hidrostática capilar, o que acarreta elevação da filtração e extravasamento de líquido para o interstício. Esta resposta é responsável pelo rubor e edema presentes nas regiões expostas a uma injúria inflamatória.

SEROTONINA

A **serotonina** é uma potente substância vasoativa encontrada em vários tecidos, mas principalmente nas plaquetas. Sua liberação ocorre durante a agregação plaquetária, induzindo vasoconstrição e reduzindo o sangramento após uma lesão vascular. Sua ação ocorre via receptores próprios ($5-HT_1$) localizados no músculo liso vascular e células endoteliais. Nas células endoteliais, a serotonina ativa a síntese e a liberação de fatores vasoconstritores como a endotelina e o tromboxano A_2 . Na célula muscular lisa, ela ativa a

fosfolipase C e, como visto anteriormente, induz contração vascular, com conseqüente redução do fluxo para a região lesada.

BRADICININA

Um terceiro fator importante que age paracrinamente nas células endoteliais é a **bradicinina**. Esta é formada pela quebra do cininogênio, presente no plasma ou no líquido intersticial, pela **calicreína**. A bradicinina tem ação potente, mas fugaz, uma vez que, como descrito anteriormente, ela é clivada pela enzima conversora de angiotensina I (Figura 29.11). Sua ação, assim como a da histamina, induz dilatação arteriolar e venoconstrição, o que aumenta a permeabilidade vascular. A vasodilatação induzida pela bradicinina deve-se a sua ação em receptores de bradicinina (B_2) presentes nas células endoteliais. Por ação nesses receptores, a bradicinina induz liberação de óxido nítrico que produz um potente efeito vasodilatador. A bradicinina é um fator importante na regulação do fluxo para glândulas exócrinas e para o coração.

Mecanismos neurais e hormonais de regulação do tônus vascular

Existe ainda um terceiro nível de mecanismos envolvidos no controle do fluxo sanguíneo que não está situado tão localmente no vaso sanguíneo, mas cuja resposta leva a um controle local do fluxo para os diversos territórios de maneira seletiva. É o **controle neural** do fluxo sanguíneo.

SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

O sistema neurovegetativo atua nos vasos por meio da inervação do **sistema nervoso simpático** noradrenérgico e adrenérgico. Os terminais nervosos pós-sinápticos estão localizados na adventícia vascular e, em alguns estudos mais recentes, foi mostrado que, em vasos de resistência, essa inervação pode chegar até camadas de músculo liso vascular. Mediante inervação simpática, o sistema nervoso vegetativo pode controlar, momento a momento, a resistência vascular periférica e, assim, a pressão arterial.

Esses neuro-hormônios agem em receptores específicos nas membranas do músculo liso vascular e das células endoteliais. Sabe-se que as células endoteliais e musculares lisas possuem receptores do tipo **α -adrenérgico** (subtipos α_1 e α_2) e **β -adrenérgico** (subtipos β_1 , β_2 e β_3).

Anoradrenalina e a adrenalina são potentes agonistas α -adrenérgicos, entretanto, a adrenalina é muito mais potente na ativação dos receptores β_2 quando comparada à nora-drenalina.

A maioria dos vasos sanguíneos possui os dois tipos de receptores adrenérgicos, porém, o predomínio de resposta desses receptores depende do balanço entre as ações nora-drenérgicas e adrenérgicas a cada momento.

Os neuro-hormônios agem sobre os receptores α_1 -adrenérgicos, ativam a PLC e formam DAG e IP_3 . Esses dois segundos mensageiros disparam o processo de contração do músculo liso vascular. Porém, DAG e IP_3 , agindo principalmente nos receptores α_2 -adrenérgicos endoteliais, induzem liberação de óxido nítrico, que modula negativamente a resposta contrátil induzida pela própria nora-drenalina (Figura 29.12A).

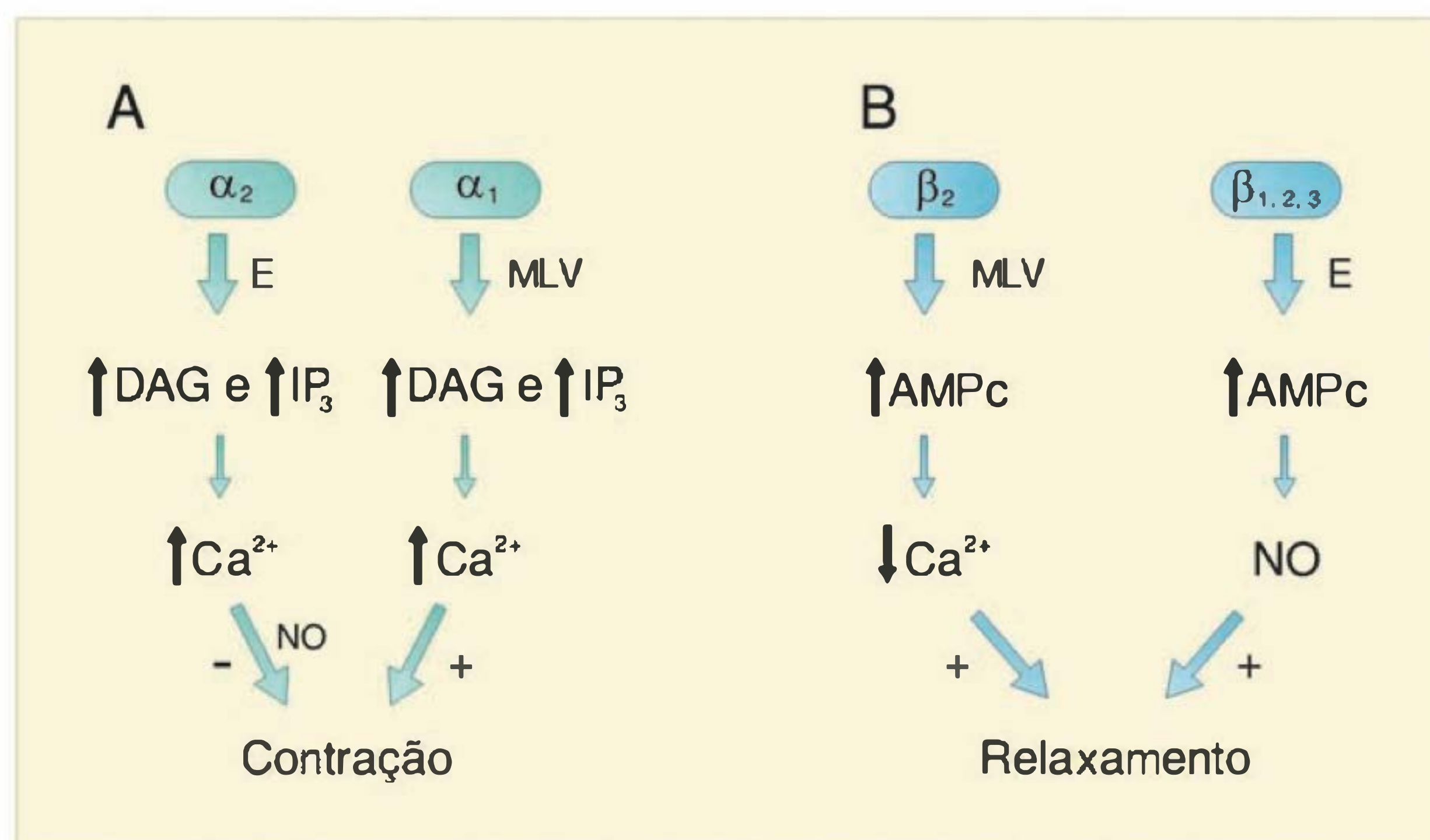


Fig. 29.12 Ação da noradrenalina e da adrenalina em receptores α e β -adrenérgicos presentes nas células endoteliais (E) e no músculo liso vascular (MLV). DAG, diacilglicerol; IP_3 , inositol trisfosfato; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; NO, óxido nítrico.

A ação da adrenalina ocorre a partir de sua ligação a receptores β -adrenérgicos localizados no músculo liso vascular e nas células endoteliais. A adrenalina, ao agir nos receptores β_2 -adrenérgicos no músculo liso vascular, ativa a adenilato ciclase que cliva ATP em AMPc. O AMPc reduz a afinidade das proteínas contráteis ao cálcio e hiperpolariza o músculo liso vascular, induzindo, assim, vasodilatação por ação direta no músculo. Mais recentemente, foi descrito também que uma parte significativa da vasodilatação induzida pela adrenalina ocorre via ativação endotelial. A ação da adrenalina nos receptores β -adrenérgicos (subtipos β_1 , β_2 e β_3) induz síntese e liberação de óxido nítrico. Assim, tanto por ação direta no músculo liso vascular quanto via liberação de óxido nítrico pelo endotélio, a adrenalina é capaz de induzir vasodilatação, aumento do calibre vascular que, por sua vez, contribui para o aumento do fluxo para um determinado território (Figura 29.12B).

Em situações nas quais ocorrer liberação de adrenalina e noradrenalina, a resposta final estará na dependência do número de receptores adrenérgicos (α ou β) presentes nesse tecido. Um exemplo dessa mediação ocorre durante o exercício físico, quando a ativação do sistema nervoso simpático induz vasoconstrição renal (arteríolas renais têm predomínio de receptores α -adrenérgicos) e vasodilatação das arteríolas que irrigam a musculatura esquelética (predomínio de receptores β -adrenérgicos) (ver Figuras 29.3 e 29.12).

SISTEMA NERVOSO NITRÉRGICO

Além da inervação noradrenérgica vascular, a presença de inervação não-adrenérgica, não-colinérgica (NANC) foi descoberta entre 1970 e 1980 em músculo liso. Em alguns tecidos, a substância P, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), o ATP e outras substâncias endógenas vasodilatadoras

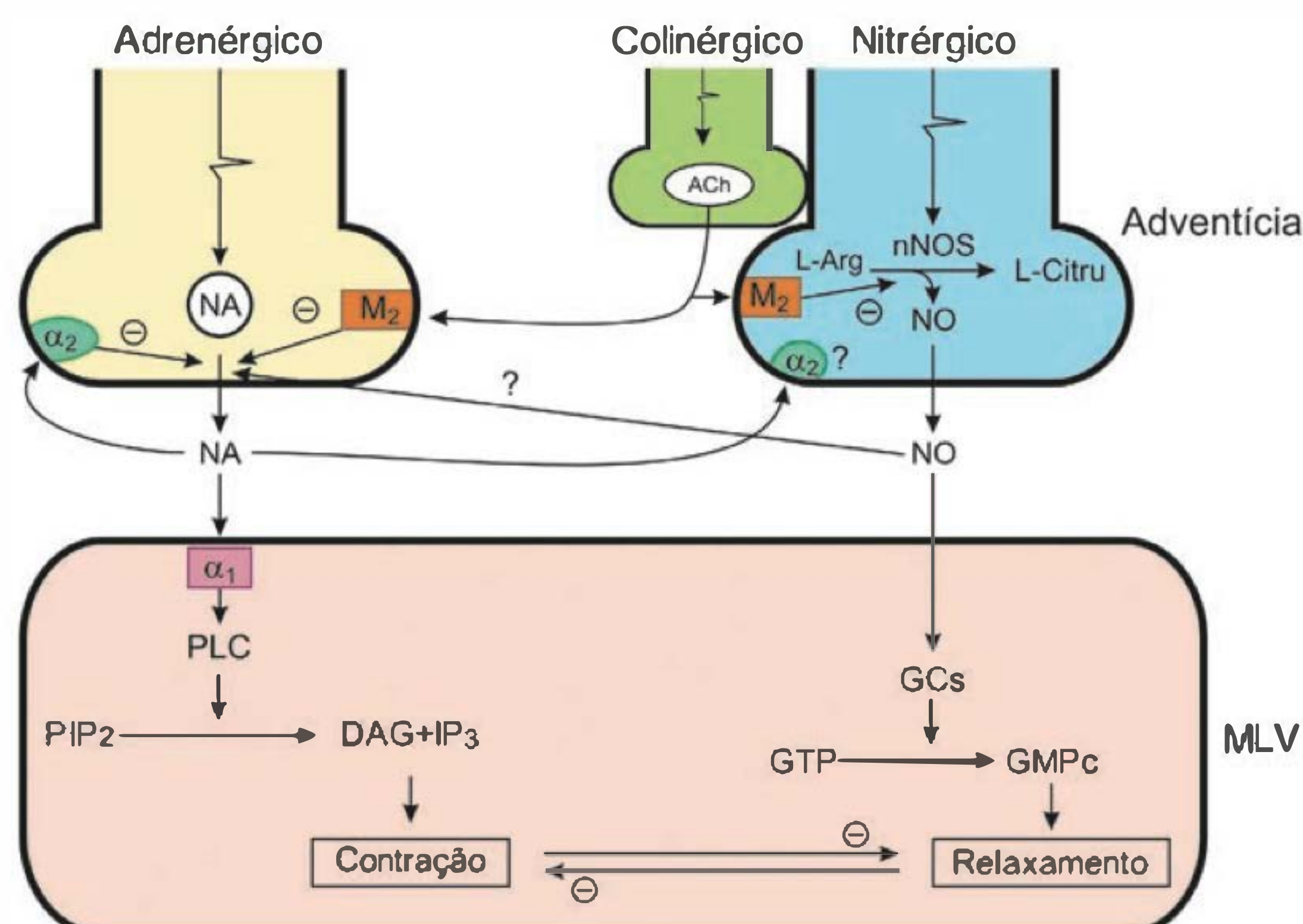


Fig. 29.13 Interação das terminações nervosas adrenérgica, nitrérgica e colinérgica nos sítios pré- e pós-juncionais. (–) negativo; NA, noradrenalina; L-Arg, L-arginina; L-Citru, L-citrulina; M_2 , receptor muscarínico subtipo 2; GCs, guanilato ciclase solúvel; DAG, diacilglicerol; MLV, músculo liso vascular. (Modificado de Toda e Okamura, 2003.)

foram descritos como neurotransmissores desse sistema. Os nervos vasodilatadores NANC foram primeiramente descritos em artérias cerebrais de cães e, 15 anos após a sua descoberta, o óxido nítrico foi descrito como o neurotransmissor desse sistema. Assim, desde então, grande importância tem sido dada para a ação de **fibras nitrérgicas**. O músculo liso vascular é innervado por neurônios que contêm imunorreatividade para a sintase do óxido nítrico (sistema nitrérgico), assim como para noradrenalina/tirosina hidroxilase (sistema simpático) e colinesterase/acetiltransferase (sistema parassimpático). Funcionalmente, os nervos nitrérgicos são mais importantes nos vasos sanguíneos do que a inervação colinérgica, que possui, como único papel, modular as ações adrenérgicas e nitrérgicas nas terminações pré-sinápticas, pela ação da acetilcolina nos receptores M_2 localizados nos nervos nitrérgicos e adrenérgicos (Figura 29.13). Por meio desta ação, a acetilcolina inibe a liberação de noradrenalina e óxido nítrico. Na camada adventícia vascular, o óxido nítrico é sintetizado via ativação da isoforma neuronal da NOS, como consequência do aumento de cálcio nos terminais nervosos. A liberação de óxido nítrico pela terminação nitrérgica induz vasodilatação por ação no músculo liso vascular, como descrito anteriormente neste capítulo (Figura 29.13).

Assim, sempre que ocorre estimulação dos terminais nervosos que innervam os vasos sanguíneos há um balanço entre a liberação de vasoconstritores como a noradrenalina e vasodilatadores como o óxido nítrico.

REGULAÇÃO HUMORAL

Um outro nível de regulação do fluxo sanguíneo para um determinado território é a **regulação humoral**. Um dos primeiros fatores que regulam humoralmente o tônus vascular já foi descrito anteriormente, nas ações da adrenalina no controle do tônus vascular. Além da adrenalina, atuam a angiotensina II circulante, a vasopressina e o fator natriurético atrial.

Assim como descrito nas ações do endotélio vascular, a **angiotensina II**, além de ter ação autócrina e parácrina, também tem sua clássica ação endócrina. Em situações nas quais haja queda de pressão arterial e redução do fluxo sanguíneo renal, ativação simpática renal ou queda de sódio no plasma, as células justaglomerulares renais liberam uma enzima denominada **renina**. A renina, ao cair na circulação, age em uma α -globulina denominada **angiotensinogênio** (que é produzida no fígado) e, ao clivá-la, forma um decapeptídeo denominado **angiotensina I**. A angiotensina I circulante sofre a ação da enzima convertora de angiotensina (ECA), presente na membrana das células endoteliais de vários territórios vasculares, mas principalmente na circulação pulmonar. Esta enzima cliva dois peptídeos e, assim, gera um octapeptídeo ativo denominado angiotensina II. Como já descrito neste capítulo, a angiotensina II, ao agir em seus receptores AT_1 , induz vasoconstricção, proliferação celular, liberação de noradrenalina dos terminais pós-sinápticos, entre outras ações que contribuem para o aumento da resistência vascular. Podemos dizer que a angiotensina II não só é importante na manutenção do tônus vascular basal, como é essencial para a manutenção da homeostasia circulatória durante situações de perda de volume plasmático/sanguíneo, como ocorre durante quedas prolongadas da pressão arterial e em presença de restrição salina.

É importante ressaltar que o conceito atual sobre o sistema renina-angiotensina envolve toda uma família de angiotensinas biologicamente ativas, como a angiotensina III (responsável pela secreção de aldosterona), a angiotensina IV (com efeito antitrombolítico) e a angiotensina I-VII (com ações natriurética, vasodilatadora e antiproliferativa), além da própria angiotensina II, que continua sendo o hormônio mais importante da família (Figura 29.11).

A **vasopressina** é um nonapeptídeo com uma dupla ponte dissulfeto, sintetizado pelos neurônios magnocelulares do hipotálamo. Esse hormônio também é capaz de induzir vasoconstricção. Em situações em que ocorra aumento da osmolaridade plasmática (hemorragia), a neuro-hipófise libera vasopressina, que contribui para aumentar a retenção hídrica no rim. A vasopressina também atua nos vasos sanguíneos, produzindo vasoconstricção, o que contribui para manter os valores pressóricos, preservando a perfusão tecidual. A ação vascular da vasopressina ocorre via ativação de receptores V_1 localizados no músculo liso vascular, os quais também estão acoplados a PLC. Assim, por meio da geração de IP_3 e DAG, a vasopressina induz vasoconstricção em artérias de resistência e reduz o fluxo para uma determinada região. A vasopressina também induz vasoconstricção por diminuir a probabilidade de abertura de canais para potássio sensíveis a ATP e por potencializar a vasoconstricção induzida pela noradrenalina. Por outro lado, a vasopressina também age em receptores V_2 (primariamente descritos como receptores renais para vasopressina) que também estão presentes nas células endoteliais e, por esta via, a vasopressina ativa a síntese e liberação de fatores vasodilatadores derivados do endotélio.

O **fator natriurético atrial (FNA) ou equivalente** é um fator humoral também responsável pela regulação do tônus vascular. O FNA atua na homeostasia cardiovascular mediante ações moduladoras sobre sistemas que intervêm na pressão arterial e volume sanguíneo, assim como a vasopressina. Nos mamíferos adultos, a maior parte do FNA é armazenada e produzida nas células musculares estriadas cardíacas dos átrios. O FNA é um polipeptídeo formado por 28 aminoácidos. Ele é armazenado como um pró-hormônio formado por 126 aminoácidos que, ao ser clivado por uma serino protease, gera o fragmento ativo de 28 aminoácidos. Possui meia-vida curta, de 2 a 5 minutos. Existem três tipos de receptores nos quais o peptídeo natriurético atrial pode agir: dois são biologicamente ativos, o A e o B, e o terceiro é o receptor C, que é um receptor de *clearance*. As faces intracelulares dos receptores A e B são acopladas à guanilato ciclase e, assim, a ligação do peptídeo ao seu receptor específico leva à formação de GMPc. Via ação do GMPc, o FNA induz redução da concentração de cálcio no meio intracelular, redução da afinidade das proteínas contráteis ao cálcio, hiperpolarização do músculo liso vascular e, com isso, relaxamento muscular. Além da ação direta vasodilatadora, o FNA inibe a síntese e liberação de endotelina, angiotensina II e noradrenalina, predominando, assim, nesse território, o tônus vasodilatador.

Em suma, o balanço de todos esses mecanismos, seja fatores locais, neurais ou humorais, regula, momento a momento, de acordo com as necessidades metabólicas teciduais, o fluxo sanguíneo para um determinado território. Porém, cada território possui, preferencialmente, um ou mais mecanismos que atuam de forma a manter o fluxo na

Tabela 29.1 Circulações especiais e principais mecanismos envolvidos no controle local do fluxo para os territórios coronariano, pulmonar, cerebral, renal, muscular esquelético, cutâneo e esplâncnico

Circulação	Principais Mecanismos Locais Envolvidos
Coronariana	Tônus miogênico Controle metabólico (adenosina)
Pulmonar	Controle metabólico (tensão de O ₂ e CO ₂)
Cerebral	Tônus miogênico Controle metabólico (tensão de O ₂ e CO ₂)
Renal	Tônus miogênico Retroalimentação túbulo-glomerular
Musculatura esquelética	<div>Repouso Exercício</div> <div>Inervação simpática noradrenérgica Controle metabólico Função endotelial Inervação simpática adrenérgica</div>
Cutânea	Inervação simpática Controle parácrino (histamina)
Esplâncnica	<div>Em repouso Durante aumento de atividade (após alimentação)</div> <div>Inervação simpática Controle metabólico Parácrino (histamina, serotonina e prostaglandinas) Humoral (polipeptídeo intestinal vasoativo, colecistocinina e angiotensina II)</div>

situação basal ou quando este tecido for estimulado. Na Tabela 29.1 estão listados os principais mecanismos.

SISTEMA LINFÁTICO

O sistema vascular linfático tem, como principal função, retornar para o sistema circulatório plasma e proteínas filtrados nos capilares e não totalmente reabsorvidos pelas vênulas. Os **vasos linfáticos** nascem no interstício como pequenos canais que se unem até formar os grandes vasos linfáticos (Figura 29.14). Os **terminais linfáticos** podem originar-se na forma aberta, formando uma continuidade com a fase líquida intersticial. Entretanto, alguns terminais originam-se em fundo fechado (fundo-de-saco) e, similarmente ao leito capilar, estão em contato com o interstício através das junções interendoteliais, das fenestrações e das fendas formadas entre as células endoteliais. Os **capilares linfáticos** são formados por uma camada única de células endoteliais e uma lâmina basal incompleta. Os pequenos vasos linfáticos possuem fibras elásticas que os envolvem, permitindo o ancoramento dos mesmos ao tecido conjuntivo. Os médios e grandes vasos linfáticos possuem uma estrutura muito similar ao sistema venoso, uma camada de células endoteliais envolvida por pequena quantidade de músculo liso vascular. Outra similaridade entre os grandes vasos linfáticos e as veias é o fato de ambos apresentarem válvulas, o que restringe o fluxo linfático a uma única direção, ou seja, o retorno deste fluxo para o coração, uma vez que esses vasos drenam seu conteúdo para as

veias subclávias direita e esquerda. Os vasos linfáticos são ausentes em alguns tecidos, como o miocárdio e o cérebro; porém, são abundantes na pele e nos sistemas genitourinário, respiratório e gastrointestinal. Sabe-se que a filtração capilar excede a reabsorção venular em 2 a 4 litros por dia. Entretanto, este excesso de volume e de proteínas não se acumula no interstício (o que geraria edema), uma vez que o sistema linfático reabsorve esse montante, retornando-o para a circulação. Dessa forma, em situações fisiológicas, tem-se um equilíbrio do sistema de drenagem vascular pela interligação do sistema arterial-venoso-lymfático. Também nos vasos linfáticos são as forças de Starling que favorecem a passagem de fluido do interstício para o linfático. Além de o sistema linfático ser responsável por retornar de 2 a 4 litros de líquido intersticial por dia para a circulação sanguínea, ele também é o responsável pela reabsorção de 100 a 200 gramas de proteína por dia. A reabsorção de proteínas pelo sistema linfático ocorre por gradiente difusional. O retorno de líquidos e proteínas para o sistema cardiovascular ocorre por via passiva, mediante aumento de pressão induzido pela massagem dos vasos linfáticos pela musculatura, pelas mudanças no gradiente de pressão induzidas pelos movimentos respiratórios e pela contração da musculatura lisa vascular presente no trato gastrointestinal. Porém, também existe um movimento ativo que ocorre pelas contrações da musculatura presente nos grandes vasos linfáticos. O principal mecanismo que modula a contração dos vasos linfáticos é o intrínseco, disparado pelo tônus miogênico. Assim, como esses vasos possuem válvulas, o fluxo

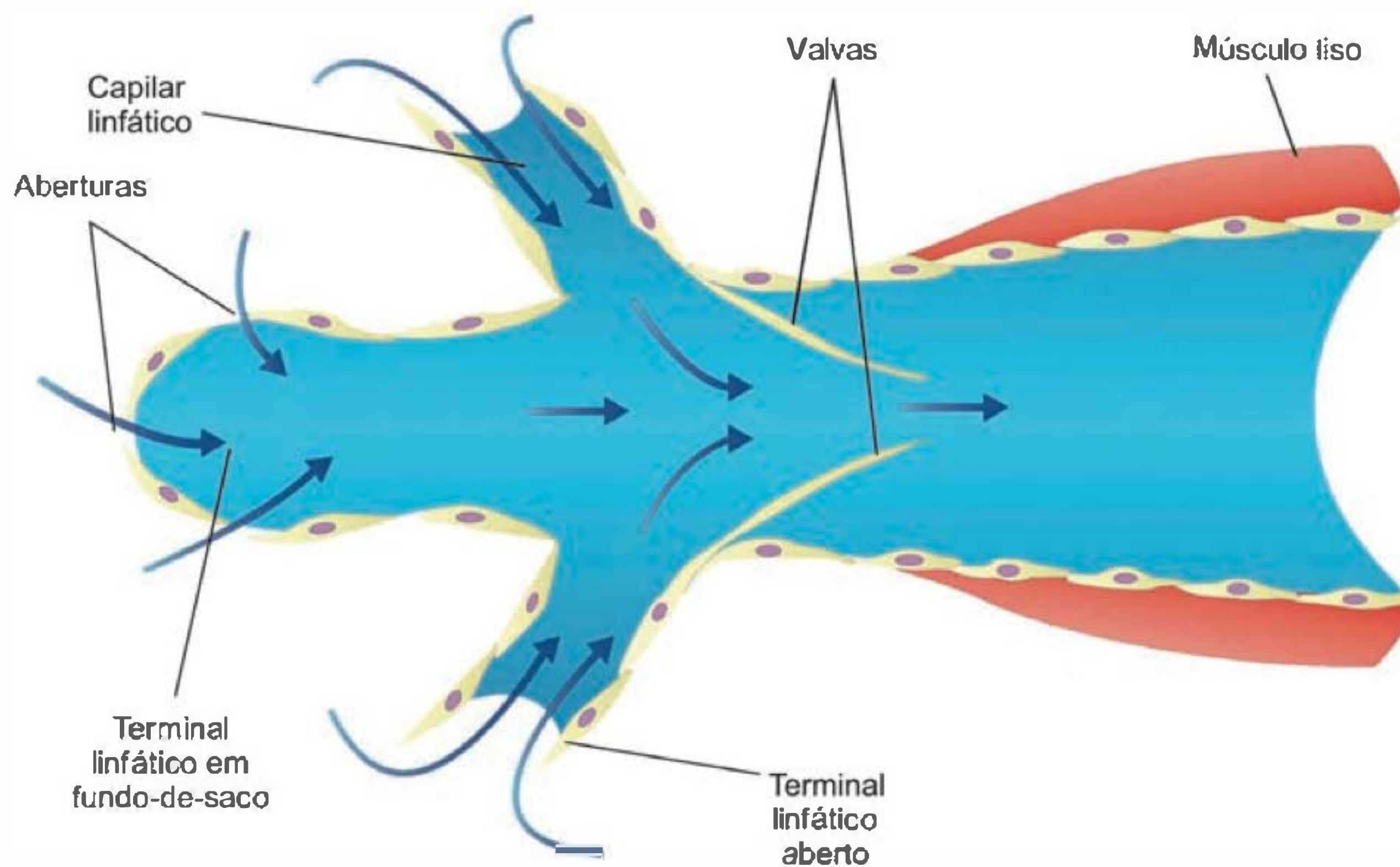


Fig. 29.14 Estrutura dos vasos linfáticos de pequeno e médio calibres. Observar a presença de válvulas e a camada de células musculares lisas. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1st ed. Elsevier Science, 2003, p. 475, fig. 19.9.)

passa a ser unidirecional e impulsionado pelo somatório de movimentos ativos e passivos.

Nos casos em que o sistema linfático não consegue reabsorver o volume filtrado pelos capilares, ou nos quais existe algum impedimento para o transporte do volume reabsorvido em direção ao coração, ocorre acúmulo de líquido e proteínas no espaço intersticial, o que leva à formação de edema.

O **edema** é o acúmulo de líquidos e/ou proteínas no espaço intersticial. Este acúmulo pode originar-se de aumento da pressão hidrostática ou de queda na pressão oncótica vascular, o que desvia as forças de Starling para o sentido da filtração. Um exemplo típico de edema gerado pelo aumento da pressão hidrostática ocorre no caso dos pacientes que possuem insuficiência renal ou insuficiência cardíaca congestiva. Esses pacientes começam a reter líquido no organismo, devido a redução na filtração glomerular ou na circulação do volume sanguíneo, devido a falência da bomba cardíaca. Um outro tipo de aumento da pressão hidrostática ocorre em mulheres grávidas, nas quais o feto comprime as veias e, assim, reduz significativamente o retorno venoso. Seja por acúmulo de líquido ou por impedimento da drenagem deste, a pressão hidrostática capilar supera a intersticial e, assim, ocorre filtração deste volume para o interstício. Um segundo exemplo de edema, porém, neste caso, devido à queda das concentrações plasmáticas de proteína, ocorre na desnutrição. Crianças com desnutrição protéico-calórica ou pacientes portadores de cirrose hepática, por exemplo, apresentam baixos valores protéicos no plasma. Isto induz queda na pressão oncótica capilar, o que desvia as forças de Starling, favorecendo a filtração capilar. Algumas outras formas de edema são transitórias, devido a lesões traumáticas, como, por exemplo, durante algumas cirurgias. A lesão traumática da parede vascular leva ao extravasamento de líquido para o interstício, ao mesmo tempo que a lesão dos vasos linfáticos dificulta o transporte de líquidos e solutos filtrados. Esse desequilíbrio gera edema. Em resumo, o grau de um edema depende da relação quantitativa entre a filtração capilar e a reabsorção venosa e linfática.

Como dito no início deste capítulo, a função primordial do sistema cardiovascular é manter um fluxo constante de fluido e nutrientes para os diversos órgãos do organismo. Essa manutenção de fluxo depende da manutenção da pressão arterial e está na dependência do grau de contração e/ou relaxamento dos vasos que irrigam um determinado território. Porém, para que este fluido circule, é necessária interação de três grandes sistemas: o **sistema cardiovascular**, que bombeia o sangue a uma taxa de aproximadamente 5 litros por minuto para um indivíduo em repouso; o segundo sistema é o **microvascular**, em que ocorre a filtração e reabsorção de líquidos que retornam para o sistema cardiovascular. Parte deste líquido será filtrada e eliminada pelo sistema renal (como veremos nos próximos capítulos), ou filtrada nos capilares cutâneos e eliminada sob a forma de suor. Porém, uma parte importante do líquido é absorvida pelo trato gastrintestinal e mesmo pelo sistema renal; o último e terceiro sistema de movimentação de fluidos é o **sistema linfático**, que retorna ao sistema venoso a diferença de volume entre a filtração transvascular e a reabsorção. Qualquer lesão ou doença que perturbe esse delicado equilíbrio pode gerar deficiência na nutrição de determinado tecido ou mesmo a formação de edema.

LEITURA ADICIONAL

1. Boulpaep EL. The microcirculation. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds.). *Medical Physiology*. Philadelphia: Elsevier Science Saunders, 2003, pp. 463-482.
2. Davis MJ, Hill MA. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response. *Physiol Rev* 1999; 79:387-423.
3. Opie LH. Vascular smooth muscle and endothelium. Opie LH (ed.). *The Heart Physiology, from Cell to Circulation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Raven Press, 1998, pp. 233-264.
4. Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* 2003; 55:271-324.
5. Vanhoutte PM, Feletou M, Taddei S. Endothelium-dependent contraction in hypertension. *Br J Pharmacol* 2005; 144:449-458.

FUNÇÕES INTEGRADORAS DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Adelino Leite-Moreira

Complexidade do sistema cardiovascular
Adaptações cardiovasculares agudas ao exercício
Adaptações cardiovasculares à hemorragia
Mecanismos compensatórios
SNA simpático
Cortisol
Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e
hormônio antidiurético (ADH)
Mecanismos descompensatórios
Adaptações cardiovasculares às alterações posturais

COMPLEXIDADE DO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Ao longo dos capítulos anteriores foi desenvolvido o modo de funcionamento e regulação do sistema cardiovascular. A sua complexidade determina que, por razões didáticas, se opte habitualmente por tentar artificialmente isolar uma determinada variável fisiológica, analisando-a separadamente das restantes. Acontece, no entanto, que no organismo como um todo, cada variável é influenciada e influencia múltiplas outras, por vezes de sinal oposto, fazendo com que o efeito final seja difícil de prever se estes aspectos não forem tidos em consideração. No sentido de ilustrar tal complexidade, vamos analisar, no presente capítulo, a resposta cardiovascular ao exercício, à hemorragia e às alterações posturais.

ADAPTAÇÕES CARDIOVASCULARES AGUDAS AO EXERCÍCIO

As adaptações cardiovasculares ao exercício físico envolvem respostas precoces e tardias, com origens diversas e afetando múltiplas variáveis que, em conjunto, determinam uma resposta final, variável de acordo com o indivíduo e com o tipo, intensidade e duração do exercício. A Figura 30.1 ilustra o efeito de intensidades crescentes de exercício muscular em múltiplas variáveis cardiovasculares. A resposta ao exercício é despertada por uma combi-

nação de **fatores nervosos e químicos (locais)**. Os fatores nervosos englobam (i) o controle central; (ii) reflexos com origem nos músculos ativos, que estão a se contrair; (iii) o barorreflexo; e (iv) o quimiorreflexo.

O **controle central** consiste na ativação cerebrocortical do sistema nervoso simpático. As alterações despertadas por este mecanismo começam antes do início do exercício, em antecipação e a título de preparação para a atividade que vai ser realizada, mantendo-se durante a mesma. Esta resposta precoce é orquestrada pelo hipotálamo, sob controle do córtex cerebral, que inicia a atividade motora. Inclui três componentes principais: (i) aumento do débito cardíaco; (ii) vasoconstrição renal, esplâncnica, cutânea e dos músculos inativos; e (iii) vasodilatação precoce dos músculos ativos, embora esta última não se observe em primatas.

Os fatores nervosos e químicos restantes têm um início coincidente ou posterior ao do exercício. Os **reflexos com origem nos músculos ativos envolvem mecano e quimiorreceptores**. Os mecanorreceptores são sensíveis à tensão e ao estiramento, enquanto os quimiorreceptores respondem à produção local de metabólitos, promovendo a vasodilatação nos músculos envolvidos. As aferências periféricas e a ativação central do sistema simpático aumentam a frequência cardíaca e o inotropismo e induzem vasoconstrição, proporcionais à intensidade e à duração do exercício e à quantidade de massa muscular envolvida. A vasoconstrição não afeta todos os territórios, poupando o cerebral, o coronário e o dos músculos ativos, ocorrendo nestes dois últimos um aumento do fluxo. Em nível cutâneo inicialmente e pelos mesmos mecanismos dá-se vasoconstrição, que se inverte com a necessidade da perda de calor secundário à atividade muscular. Para intensidades de exercício muito elevadas, o desvio do fluxo para o tecido muscular pode originar vasoconstrição cutânea tardia (Figura 30.2).

O **fluxo sanguíneo muscular** aumenta necessariamente durante o exercício. Em repouso, os vasos musculares encontram-se sob a influência predominante do sistema nervoso simpático, que exerce sobre eles estimulação tônica, mantendo-os contraídos. Existem inúmeros esfíncteres pré-capilares, constituídos por músculo liso, que impedem parcialmente o fluxo sanguíneo no leito vascular

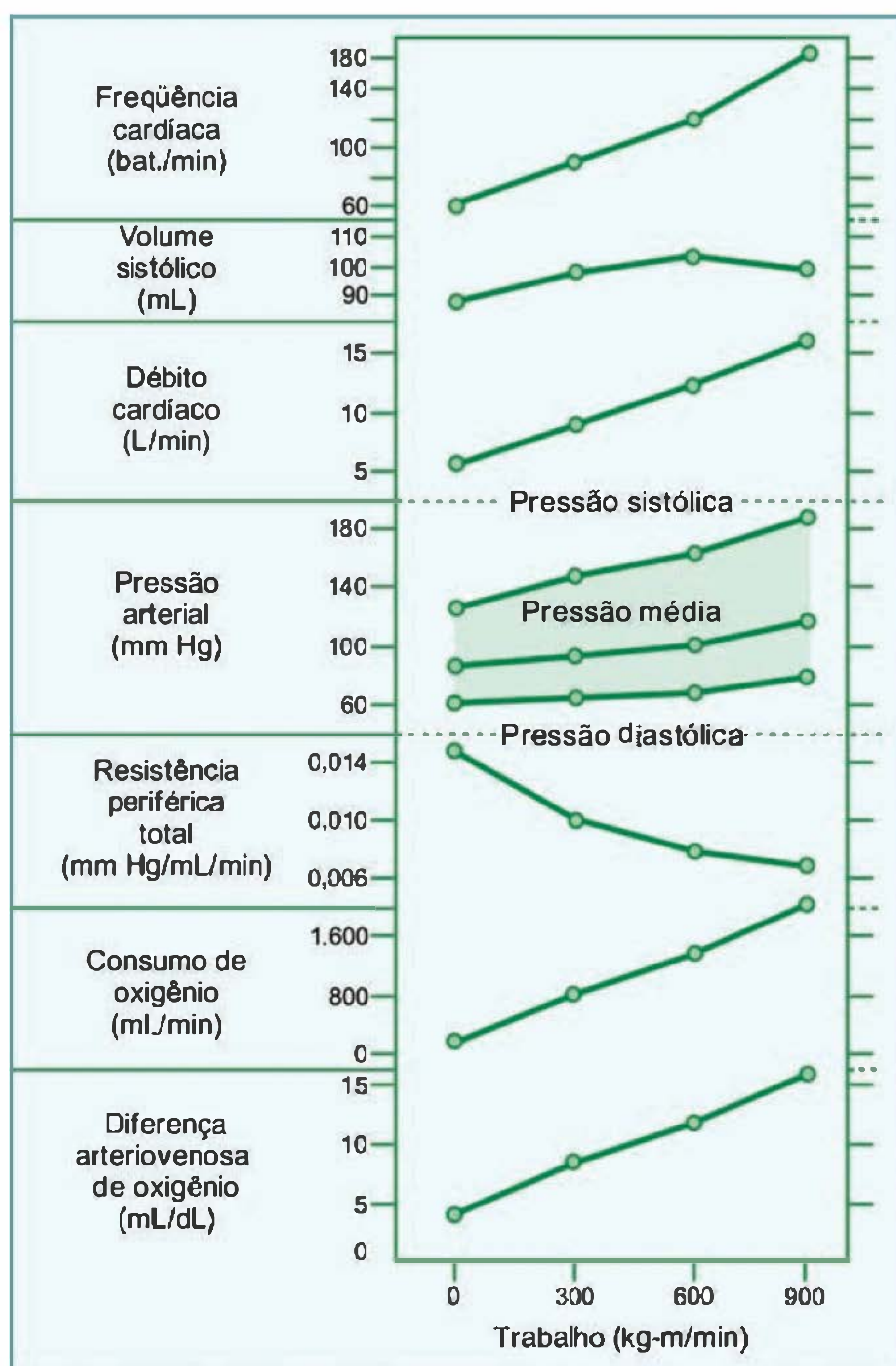


Fig. 30.1 Efeito de intensidades crescentes de exercício muscular em múltiplas variáveis cardiovasculares. (Modificado de Berne, Levy, Koeppen, Stanton. *Physiology*. 5th ed., Mosby, St. Louis: 2004.)

muscular. Em repouso, o tônus simpático é influenciado principalmente pela informação proveniente dos barorreceptores periféricos, nomeadamente do seio carotídeo. Um aumento de pressão neste receptor leva a uma diminuição do tônus simpático muscular, originando algum grau de vasodilatação. O leito vascular muscular, pela sua extensão, desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial. No exercício, a resposta central ao início do mesmo é uma descarga simpática pela liberação sistêmica (adrenal supra-renal) e local de adrenalina e noradrenalina, respectivamente. Anoradrenalina, atuando sobre receptores α e β , produz principalmente vasoconstrição, porque predomina a ação nos receptores α , enquanto a adrenalina tem, para baixas doses, uma ação predominantemente β , induzindo vasodilatação. Em doses mais elevadas, a adrenalina produz, no entanto, igualmente vasoconstrição. Nos músculos diretamente envolvidos no exercício, contudo, os fatores locais de regulação vascular sobrepõem-se aos fatores nervosos. Os metabólitos produzidos, o aumento da pressão parcial de CO_2 , a eventual hipóxia, as perdas de potássio

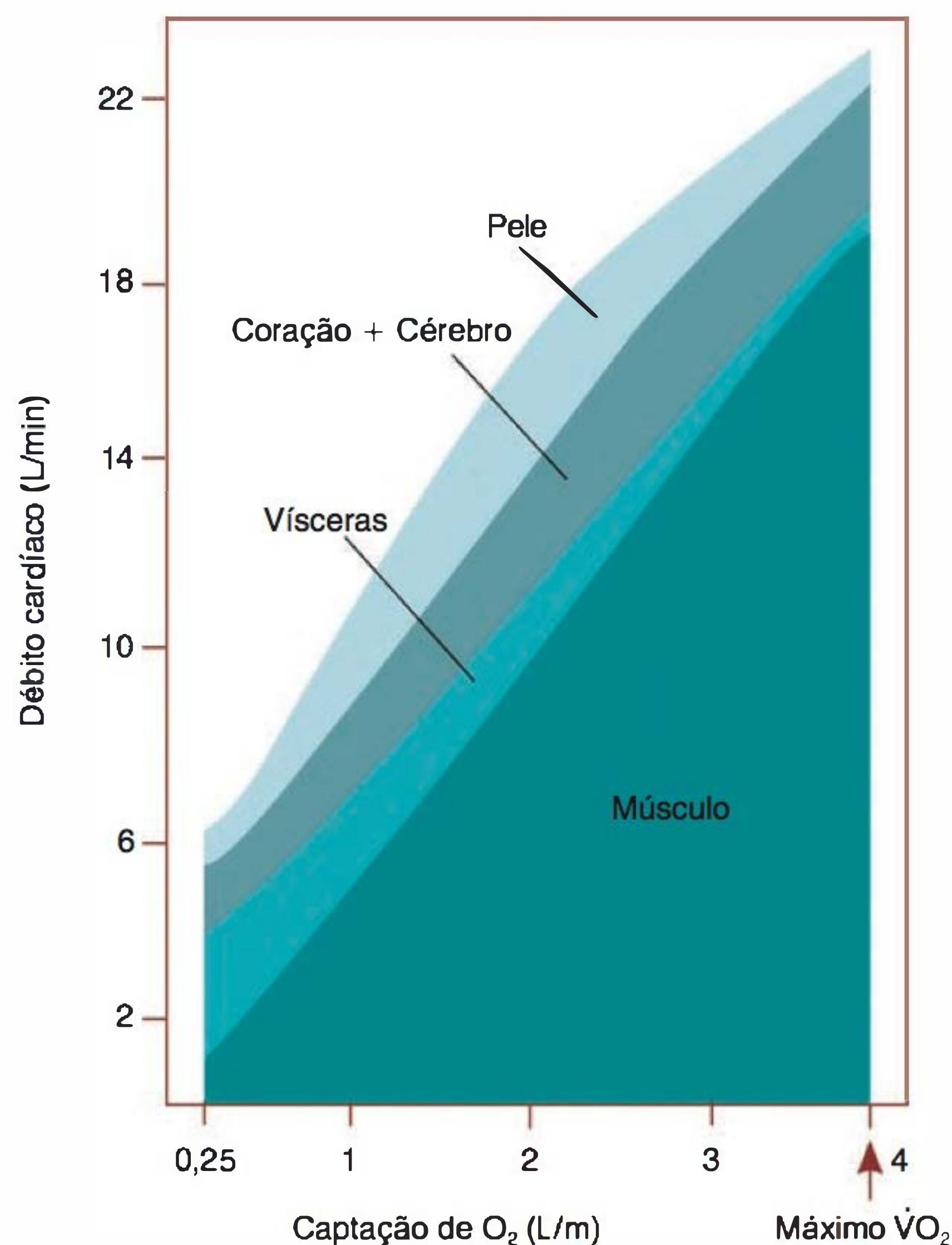


Fig. 30.2 Efeito de intensidades crescentes de exercício muscular sobre o fluxo sanguíneo de alguns territórios vasculares. (Modificado de Berne, Levy, Koeppen, Stanton. *Physiology*. 5th ed., St. Louis: Mosby, 2004.)

para o meio extracelular, a acidificação do meio extracelular e a liberação de adenosina atuam diretamente sobre o músculo liso vascular, relaxando-o. O sangue é, assim, efetivamente desviado da circulação esplâncnica, cutânea e dos leitos dos músculos inativos para as regiões de maior consumo de energia, oxigênio e de maior produção de metabólitos. Existem outros leitos particulares, como o cerebral, coronário, pulmonar e muscular respiratório que, possuindo mecanismos próprios de regulação, impedem a queda do fluxo sanguíneo nos respectivos territórios. O fluxo sanguíneo muscular pode aumentar 15 a 20 vezes no exercício. Em determinados exercícios, especialmente nos isométricos e nos isotônicos realizados contra pós-cargas elevadas, a contração muscular intensa comprime os vasos dos músculos envolvidos, conduzindo sucessivamente à interrupção dos fluxos venoso e arterial. Pelo contrário, nos exercícios com cargas menores, a contração muscular intermitente exerce uma ação de bomba sobre o leito vascular, favorecendo o retorno venoso.

O aumento do consumo de oxigênio pelo músculo durante o exercício reflete-se no aumento do gradiente deste gás do exterior para o interior da célula, favorecendo a sua entrada na célula por difusão. No interior da célula muscular, especialmente nas fibras tipo I, a mioglobina funciona simultaneamente como reserva e como transportador de oxigênio. O consumo de oxigênio traduz-se imediata-

mente na diferença arteriovenosa de oxigênio, a qual vai se refletir na eficácia das trocas gasosas. Nas condições que se estabelecem durante o exercício, as trocas são facilitadas pelo desvio da curva de dissociação da oxi-hemoglobina. A produção de CO_2 e de ácido láctico, o aumento de temperatura e a acumulação de 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos desviam a curva para a direita, o que se traduz numa maior dissociação entre o oxigênio e a hemoglobina para qualquer pressão parcial daquele.

É comum constatar-se que, no final de um exercício, os membros envolvidos manifestam algum grau de edema e de rubor. Tal fato deve-se não só ao aumento de fluxo sanguíneo, mas também à perda de fluidos para o espaço extravascular (intersticial e intracelular), secundária ao aumento da osmolaridade deste e da **pressão hidrostática capilar**. O aumento da **pressão osmótica intersticial** decorre da saída de íons, sobretudo potássio, para aquele espaço, no contexto de sucessivos potenciais de ação em que a repolarização se dá à custa da perda deste íon para o exterior da célula. Paralelamente, há um aumento da captação passiva de sódio para o interior da célula, por razões idênticas. O balanço hidroeletrolítico é, assim, favorável à retenção de água no espaço extravascular. Este fenômeno verifica-se para quaisquer intensidades de exercício, invertendo-se apenas se a duração do mesmo for extremamente longa.

O **débito cardíaco é determinado pela frequência cardíaca e pelo volume de ejeção**. Em situações de esforço, o débito aumenta proporcionalmente às necessidades do organismo e ao nível de treino do indivíduo, fazendo-se sobretudo à custa do aumento da frequência cardíaca. Enquanto esta pode triplicar, o aumento do volume de ejeção não ultrapassa habitualmente os 10-35% (Figura 30.1).

Para que o aumento do débito cardíaco possa se manter prolongadamente durante o exercício, deverá ser acompanhado por um aumento paralelo do **retorno venoso**, o qual ocorre por vários mecanismos: (i) efeito da chamada bomba muscular, que consiste na propulsão do sangue venoso para o lado direito do coração, exercida pelas contrações intermitentes dos músculos ativos; (ii) aumento da amplitude dos movimentos inspiratórios, o que reduz a pressão intratorácica e facilita o enchimento cardíaco; (iii) venoconstrição promovida pela ativação simpática; e (iv) diminuição da resistência vascular periférica devido à vasodilatação muscular. Uma vez que este aumento do retorno venoso é acompanhado por um aumento do débito cardíaco determinado primordialmente pelo aumento da frequência cardíaca, as pressões e os volumes diastólicos ventriculares não variam significativamente com esforços ligeiros a moderados, embora possam aumentar com esforços violentos. Por essa razão, o **mecanismo de Frank-Starling** (capacidade de o ventrículo ejetar mais sangue e se contrair com mais vigor em resposta a um aumento do volume telediastólico) **não contribui significativamente para a manutenção do débito cardíaco elevado durante o exercício**, embora seja importante para o seu aumento no início do esforço. As considerações que acabamos de tecer relativamente ao débito cardíaco dizem fundamentalmente respeito aos exercícios classificados como de resistência, ou seja, exercícios que envolvem predominantemente contrações isotônicas contra pós-cargas ligeiras ou moderadas. Os exercícios que envolvem contrações isométricas ou isotô-

nicas contra uma elevada pós-carga induzem um aumento menos marcado da frequência cardíaca, sem aumento do volume de ejeção. De igual forma, o retorno venoso não está tão aumentado, uma vez que as contrações sustentadas que acompanham esses exercícios não produzem um efeito de bomba sobre o volume vascular venoso dos músculos envolvidos.

Os **reflexos com origem em barorreceptores de alta (reflexo barorreceptor) e baixa pressão (reflexo de Bainbridge)** são igualmente atores importantes na adaptação do sistema cardiovascular ao exercício. O aumento do retorno venoso estimula os receptores de baixa pressão, localizados nas aurículas e na junção destas com as veias cavas e pulmonares. Estes, através do centro vasomotor e simpático, induzem taquicardia, o que limita a elevação das pressões de enchimento ventriculares. Por seu turno, os barorreceptores, localizados no arco aórtico e seio carotídeo, quando estimulados pelo aumento da pressão arterial, induzem, através do centro vasomotor e SNA, um efeito bradicardizante e hipotensor arterial, e vice-versa. Assim, a ativação destes últimos receptores opõe-se ao aumento exagerado da pressão arterial que ocorre como consequência da vasoconstrição e aumento do débito cardíaco. Por outro lado, a diminuição da atividade dos barorreceptores arteriais impede a descida da pressão arterial em resposta à vasodilatação dos músculos envolvidos no exercício e consequente diminuição das resistências periféricas.

As adaptações cardiovasculares podem, ainda, ser mediadas pelo **quimiorreflexo**, cujo principal efeito está relacionado com a regulação da resposta ventilatória. A estimulação dos quimiorreceptores aórticos e carotídeos, que são particularmente sensíveis à hipóxia, conduz à estimulação do centro vagal no bulbo cerebral, o qual tem um efeito bradicardizante. Este efeito é, no entanto, contrariado pela resposta ventilatória concomitantemente estimulada pelos mesmos quimiorreceptores. De fato, a hiperventilação resultante condiciona hipocapnia e ativação de mecanorreceptores pulmonares sensíveis ao estiramento que, por sua vez, enviam aferências ao mesmo centro vagal, inibindo-o. A regulação exercida pelos quimiorreceptores sobre a frequência cardíaca tem, portanto, dois componentes de sinal oposto, sendo o efeito global atenuado e o resultado uma pequena variação da mesma.

O **aumento do débito cardíaco** parece ser o principal responsável pelo aumento da pressão arterial que se observa durante o exercício. Este aumento é proporcional à intensidade e ao tipo de exercício, pelas razões já apontadas. Para exercícios isotônicos, as resistências vasculares periféricas sofrem um decréscimo, que resulta da vasodilatação dos territórios musculares ativos. Evidentemente, os exercícios isométricos ou isotônicos contra elevada pós-carga, ao promoverem a compressão dos vasos sanguíneos nos músculos ativos, induzem um aumento global das resistências vasculares periféricas e, consequentemente, da pressão arterial.

A **intensidade e a duração do exercício** podem manter-se enquanto o organismo tiver a capacidade de responder às necessidades metabólicas dos músculos. Existem limites individuais ao fluxo de sangue oxigenado para os tecidos ativos. Como, ao nível do mar, e para qualquer intensidade de exercício, o sistema respiratório de um indivíduo normal é capaz de manter o sangue completamente oxigenado, tal

limitação não é de natureza pulmonar. De fato, o consumo máximo de oxigênio ($\dot{V}O_{2\text{máx}}$, medido como a diferença de oxigênio entre o ar inspirado e o ar expirado) é atingido antes da intensidade máxima de exercício. O coração, por outro lado, atinge um débito cardíaco máximo, a partir do qual não consegue aumentá-lo. Se esse débito não permitir satisfazer as necessidades musculares de oxigênio, verifica-se rapidamente uma acumulação local de metabólitos acompanhada de desconforto e até mesmo dor. À medida que as fibras musculares insuficientemente nutridas se fatigam, vão sendo recrutadas outras fibras que normalmente não estariam em funcionamento para aquela carga. Por fim, são recrutadas fibras de contração rápida, assumindo a via anaeróbia um papel progressivamente maior na produção muscular de energia. Esgotada esta capacidade temporária, o indivíduo tem de, no mínimo, reduzir a intensidade do exercício.

ADAPTAÇÕES CARDIOVASCULARES À HEMORRAGIA

A perfusão adequada dos tecidos implica a integridade estrutural e funcional dos três constituintes básicos do

sistema cardiovascular: **coração** (a bomba), **vasos** (o continente) e **sangue** (o conteúdo). Na hemorragia a perfusão está comprometida por diminuição do conteúdo. A resposta do organismo envolve inicialmente mecanismos compensatórios e, em algumas situações, mecanismos descompensatórios podem sobrevir mais tarde.

Mecanismos compensatórios (Figura 30.3)

Os mecanismos compensatórios visam a atenuar/reverter o estado de hipoperfusão decorrente da hemorragia e, deste modo, proteger os órgãos da subsequente disfunção. Esses mecanismos consistem essencialmente numa ativação neuroendócrina cujo padrão é aquele que ocorre numa situação de estresse. Sendo assim, há participação do SNA simpático como resposta imediata, seguindo-se a ativação do córtex adrenal com liberação de cortisol, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e a liberação do hormônio antidiurético pelo eixo hipotálamo-hipofisário.

SNA SIMPÁTICO

A ativação deste sistema decorre da hipovolemia/hipotensão e hipóxia que estimulam os barorreceptores e

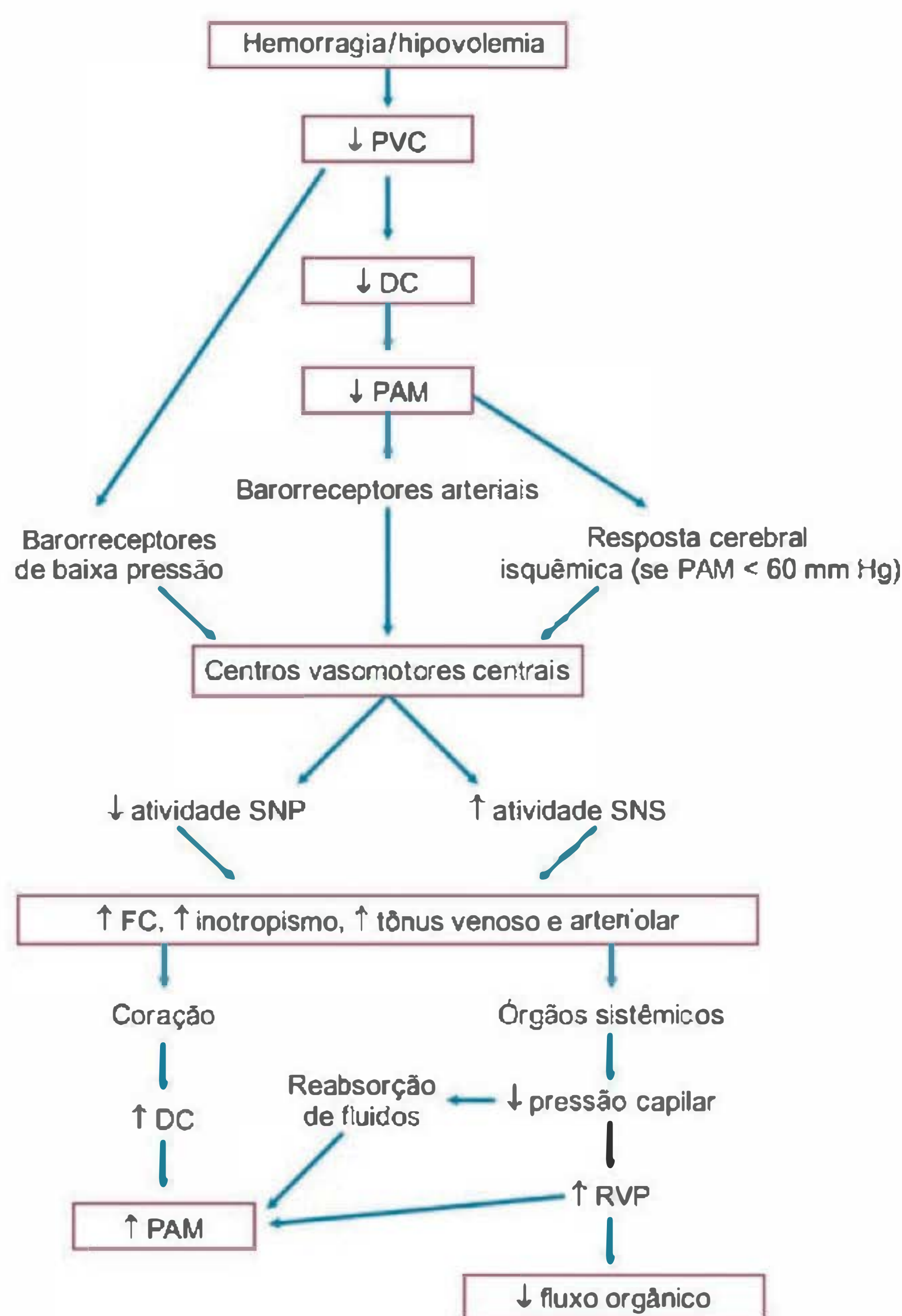


Fig. 30.3 Mecanismos compensatórios de resposta à hemorragia. PVC = pressão venosa central; SNS = sistema nervoso simpático; SNP = sistema nervoso parassimpático; FC = frequência cardíaca; RVP = resistências vasculares periféricas; DC = débito cardíaco; PAM = pressão arterial média.

quimiorreceptores (aórticos e carotídeos), respectivamente. O efeito da ativação deste sistema contribui para repor o volume circulante, assegurar a perfusão cerebral e coronária, bem como mobilizar substratos metabólicos. Por conseguinte, os seus principais efeitos são sentidos essencialmente no nível do sistema cardiovascular e do metabolismo energético.

No **nível cardiovascular**, a ativação do SNA simpático provoca aumento da resistência vascular periférica, venoconstricção e efeitos inotrópico e cronotrópico positivos. O **aumento da resistência vascular periférica** é conseqüente à constricção arteriolar, sendo mediado pela noradrenalina (via receptores α_1) originária dos terminais nervosos adrenérgicos, tendo como objetivo manter a pressão sistêmica dentro de valores que assegurem a perfusão dos órgãos nobres (coração e SNC), conseguindo-o à custa da vasoconstricção dos territórios muscular, cutâneo e esplâncnico. A constricção arteriolar, reduzindo a pressão hidrostática capilar, contribui também para a restituição do volume intravascular a partir do espaço intersticial, uma vez que a pressão oncótica intravascular está preservada ou mesmo aumentada. Adicionalmente, a redução do número de leitos capilares perfundidos limita a saída de fluidos para o espaço intersticial. O sistema venoso e, em particular, as vênulas, contêm cerca de dois terços da volemia. Por conseguinte, a **venoconstricção** é um mecanismo fundamental no aumento do retorno venoso e da pré-carga. À semelhança do que sucede com o território arterial, a venoconstricção é mediada pela noradrenalina através dos receptores α_1 . No nível cardíaco, a ativação do SNA simpático tem como objetivo a manutenção de um débito cardíaco adequado. Tal é conseguido através do aumento da contratilidade miocárdica (**efeito inotrópico positivo**) e da frequência cardíaca (**efeito cronotrópico positivo**). Esses efeitos são mediados pelos receptores β -adrenérgicos, que são o subtipo para o qual a adrenalina tem maior afinidade. No miocárdio existem também receptores α_1 que causam aumento da contratilidade sem induzir taquicardia. Este aspecto tem particular interesse, uma vez que o aumento da frequência cardíaca exerce efeito benéfico na manutenção do débito cardíaco só até determinado ponto. Taquicardias exageradas podem comprometer o enchimento ventricular e condicionar uma redução do próprio débito cardíaco.

Os principais **efeitos metabólicos** do SNA simpático são mediados pela adrenalina (atuando sobre os receptores β) e consistem: (i) na estimulação da glicogenólise e gliconeogênese hepática e da lipólise que fornece ácidos graxos para a cetogênese; (ii) na inibição da utilização periférica de glicose; e (iii) promoção no pâncreas da liberação de glucagon e diminuição da insulina. Além de assegurar maior disponibilidade de substratos energéticos (glicose, ácidos graxos e corpos cetônicos), essas alterações metabólicas aumentam a osmolaridade plasmática, gerando um gradiente osmótico entre as células e o interstício, o qual aumenta os volumes intersticial e intravascular à custa do volume intracelular.

CORTISOL

A liberação de cortisol pela zona fasciculada do córtex adrenal é, à semelhança do SNA simpático, essencial na adaptação à hipoperfusão, sendo igualmente fundamental para que a adrenalina e a noradrenalina exerçam

os seus efeitos. Essa liberação decorre do estresse associado à hemorragia, o qual estimula a liberação de CRH por núcleos hipotalâmicos. O cortisol tem como efeitos mais importantes aqueles que exerce sobre o metabolismo e o sistema cardiovascular.

Em termos **metabólicos**, o cortisol estimula a proteólise e a gliconeogênese hepática, facilitando a conversão de proteínas em glicogênio e provocando um balanço nitrogenado negativo. Daqui decorrem basicamente as mesmas conseqüências que as das alterações metabólicas induzidas pelo SNA simpático, reforçando, assim, a idéia de sinergismo entre os dois sistemas.

Quanto ao **sistema cardiovascular**, a liberação de cortisol é necessária para a manutenção da pressão arterial dentro de valores normais. Além de sustentar o desempenho miocárdico, contribui para os efeitos inotrópico positivo e vasoconstritor induzidos pela liberação de catecolaminas. Diminui também a liberação de prostaglandinas vasodilatadoras e pode concorrer para a manutenção do volume circulante, reduzindo a permeabilidade do endotélio vascular. A importância do cortisol é ilustrada pelo colapso circulatório que ocorre em doentes com insuficiência adrenal.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA (SRAA) E HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (ADH)

Na hemorragia, o SRAA é ativado e a liberação de ADH (ou vasopressina) pela neuro-hipófise é estimulada, tendo como principal finalidade a manutenção do volume sanguíneo (através da redução do débito urinário). Enquanto a angiotensina II e a aldosterona o fazem indiretamente aumentando a reabsorção tubular renal de Na^+ , o ADH age quer indiretamente, aumentando também a reabsorção tubular renal de Na^+ , quer diretamente, através do aumento da reabsorção tubular renal de água sem reabsorção de Na^+ . Além dos efeitos renais, quer a angiotensina II quer o ADH exercem um efeito vasoconstritor que contribui para o aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, para a manutenção da pressão arterial. A ativação do SRAA é desencadeada pela liberação de renina, uma enzima proteolítica que transforma o angiotensinogênio em angiotensina I. Esta, por seu turno, é transformada em angiotensina II fundamentalmente por ação da ECA (enzima conversora da angiotensina). Em nível renal, a renina é produzida, armazenada e liberada pelas células granulares (células musculares lisas diferenciadas das arteríolas aferente e eferente). O conjunto formado pelas células granulares, pela mácula densa da porção grossa do ramo ascendente da alça de Henle e pelas células mesangiais extraglomerulares é denominado aparelho justaglomerular. Os fatores mais importantes para a liberação de renina pelas células glomerulares são: (i) pressão de perfusão na arteríola aferente (a sua diminuição promove a liberação de renina e vice-versa); (ii) atividade do SNA simpático (promove a liberação de renina por estimulação dos receptores β -adrenérgicos); e (iii) quantidade de NaCl que chega à mácula densa (a diminuição de NaCl promove a liberação de renina, e vice-versa).

A **angiotensina II**, através dos receptores AT1, provoca vasoconstricção, tem efeito inotrópico positivo, estimula a liberação de aldosterona pela adrenal e de ADH pela neuro-hipófise e favorece a reabsorção de Na^+ pelos túbu-

los contorcidos proximais (com conseqüente reabsorção de água). Este último efeito é responsável pela ação da angiotensina II na manutenção do volume sanguíneo, como foi antes referido.

A **aldosterona**, cuja liberação pela zona glomerular do córtex adrenal é estimulada pela angiotensina II, bem como pela redução da concentração sérica de Na^+ , contribui para a reposição do volume sanguíneo por produzir aumento da reabsorção de Na^+ pelas células principais dos dutos coletores, a qual, por sua vez, induz aumento da reabsorção de água.

A liberação de **ADH** pela neuro-hipófise é estimulada, principalmente, pela hiperosmolaridade plasmática e pela hipotensão arterial grave, detectadas pelos osmorreceptores e barorreceptores, respectivamente. Em nível renal, o ADH estimula a reabsorção de Na^+ pelo ramo grosso ascendente da alça de Henle e tubos coletores, e de água pelo duto coletor. Todos estes efeitos são mediados pelos receptores V2. Como já mencionado, o ADH pode também colaborar no aumento da resistência vascular periférica pela contração da muscular lisa vascular que induz através dos receptores V1.

Mecanismos descompensatórios (Figura 30.4)

Estes mecanismos estão ainda mal esclarecidos mas sabe-se que podem estabelecer-se mesmo quando o doente parece relativamente estável. Parecem resultar em choque grave ou persistente, quando a intensa vasoconstrição mantida pelos mecanismos compensatórios provoca perfusão inadequada de vários órgãos, causando a sua disfunção. No seu agravamento têm particular importância a disfunção do trato gastrointestinal, do fígado, dos rins e as alterações inflamatórias e metabólicas multior- gânicas.

A **hipoperfusão renal prolongada** pode condicionar o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Esta caracteriza-se por desequilíbrios eletrolíticos e metabólicos que podem originar arritmias e insuficiência cardíacas, redução dos tônus venoso (diminuindo a pré-carga cardíaca) e arteriolar (reduzindo a resistência vascular periférica). Este último aspecto é também responsável pelo desenvolvimento de edema, já que condiciona um aumento da pressão hidrostática capilar.

O **trato gastrointestinal** e o **fígado** exercem ação sinérgica no agravamento do choque. A hipoperfusão entérica oca-

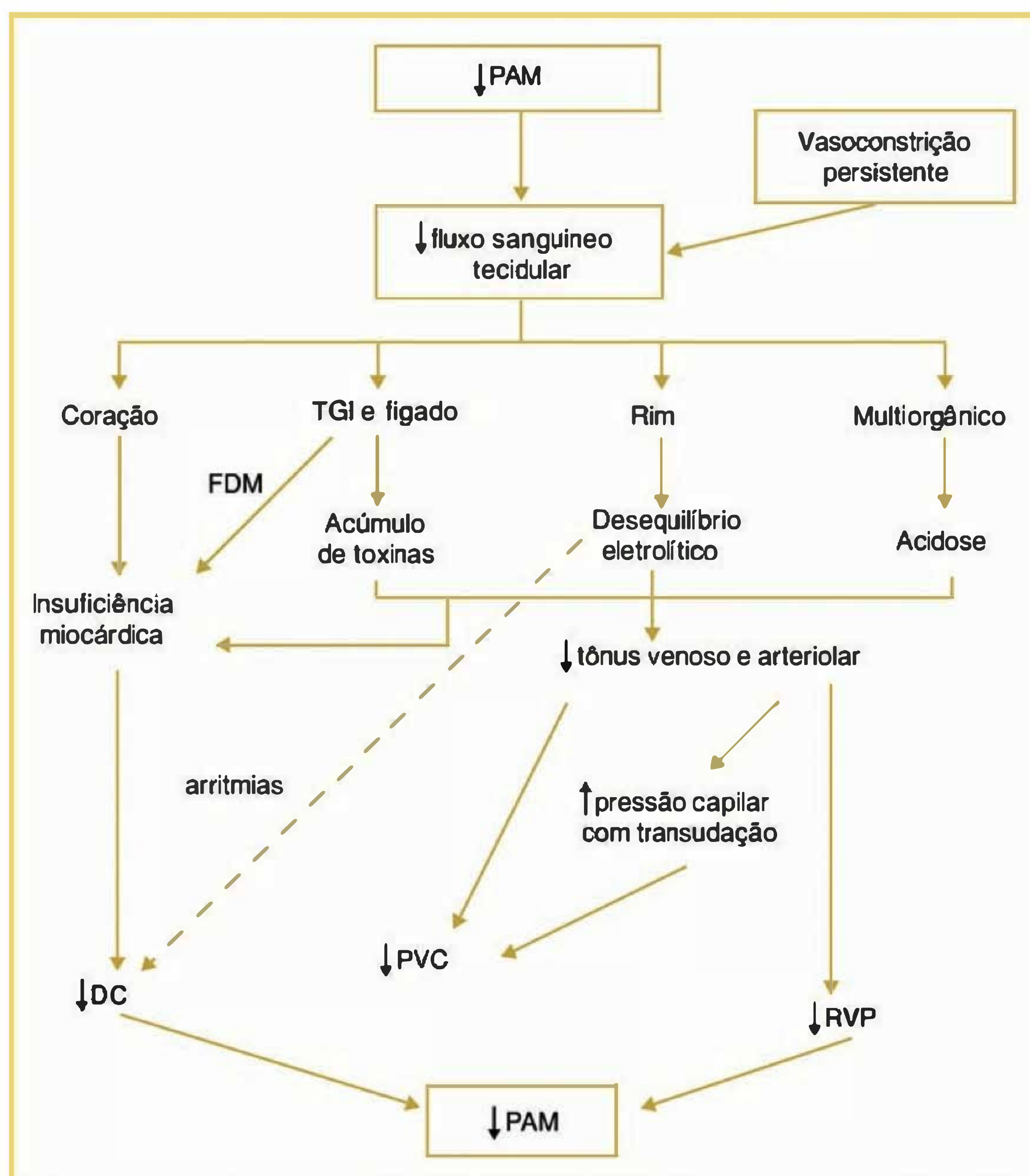


Fig. 30.4 Mecanismos descompensatórios. PVC = pressão venosa central; FDM = fator depressor do miocárdio; RVP = resistências vasculares periféricas; DC = débito cardíaco; PAM = pressão arterial média; TGI = trato gastrointestinal.

siona a perda da sua função de barreira o que, associado à proliferação da flora intestinal, favorece a passagem de bactérias e de toxinas para o sistema porta. Por sua vez, a hipoperfusão hepática justifica a perda da sua função de órgão depurador. Em conjunto, a disfunção desses dois órgãos condiciona a acumulação de bactérias e toxinas na corrente sistêmica, podendo eventualmente levar a um quadro de sépsis.

As alterações multiorgânicas que contribuem para a acentuação da hipoperfusão são fundamentalmente duas: produção de **metabólitos ácidos** e liberação de **mediadores inflamatórios**. A hipóxia persistente condiciona a inibição da fosforilação oxidativa, favorecendo a glicólise anaeróbia, da qual resulta a formação de metabólitos ácidos, como o ácido láctico. A conseqüente acidose metabólica provoca diminuição da contratilidade cardíaca e dilatação arteriolar. A liberação de mediadores inflamatórios, onde se incluem as citocinas inflamatórias (por exemplo, fator de necrose tumoral alfa e interleucinas) e derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), pode ser explicada pelo acúmulo de toxinas e bactérias na corrente sanguínea, secundário à falência do sistema hepatointestinal, ou pela lesão celular induzida pela própria hipoperfusão. No agravamento do choque, os efeitos da liberação de mediadores inflamatórios resultam sobretudo da alteração das características funcionais e estruturais da microcirculação: vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos e plaquetas). A vasodilatação provoca diminuição da resistência vascular periférica, enquanto o aumento da permeabilidade vascular condiciona extravasamento de líquido, com a conseqüente diminuição do volume circulante (e da pré-carga) e aumento do volume intersticial. Este último dificulta a difusão de oxigênio e nutrientes entre o sangue e as células. Por seu lado, o recrutamento de células

inflamatórias parece fortemente implicado na gênese da lesão celular. De fato, a marginação dos neutrófilos ativados na microcirculação é um achado patológico comum no choque, provocando lesão secundária à liberação de radicais livres de oxigênio e proteases potencialmente citotóxicos.

ADAPTAÇÕES CARDIOVASCULARES ÀS ALTERAÇÕES POSTURAIS

Devido ao efeito da gravidade há uma diferença de pressão hidrostática entre dois pontos que é diretamente proporcional à altura da coluna de líquido entre os mesmos. Este é um dos motivos pelos quais as pressões circulatórias variam quando um indivíduo muda de posição (Figura 30.5). Assim, em decúbito dorsal, as pressões médias arterial e venosa pouco diferem entre o coração e as extremidades, havendo apenas, em condições normais, uma diferença de cerca de 5 mm Hg nas artérias e -3 mm Hg nas veias. Pelo contrário, e a título de exemplo, quando um indivíduo de 1,80 m muda da posição de decúbito para a posição de pé as pressões médias (arteriais, venosas e capilares) aumentam 95 mm Hg (130 cm H₂O) nos pés e diminuem 37 mm Hg (50 cm H₂O) na cabeça. Apesar desta alteração substancial das pressões com a mudança de posição, a diferença de pressão arteriovenosa mantém-se constante.

Acrescente que, sendo os vasos, e particularmente as veias, estruturas distensíveis, tal diferença de pressões entre a cabeça e os pés (132 mm Hg no exemplo anterior) vai necessariamente provocar redistribuição do volume sanguíneo para a porção inferior do corpo. Se utilizássemos um modelo físico que tivesse em conta apenas as variações de pressão e as propriedades físicas dos vasos sanguíneos, o acúmulo de sangue nas extremidades inferiores poderia ultrapassar 2 L. No entanto, numa pessoa normal tal

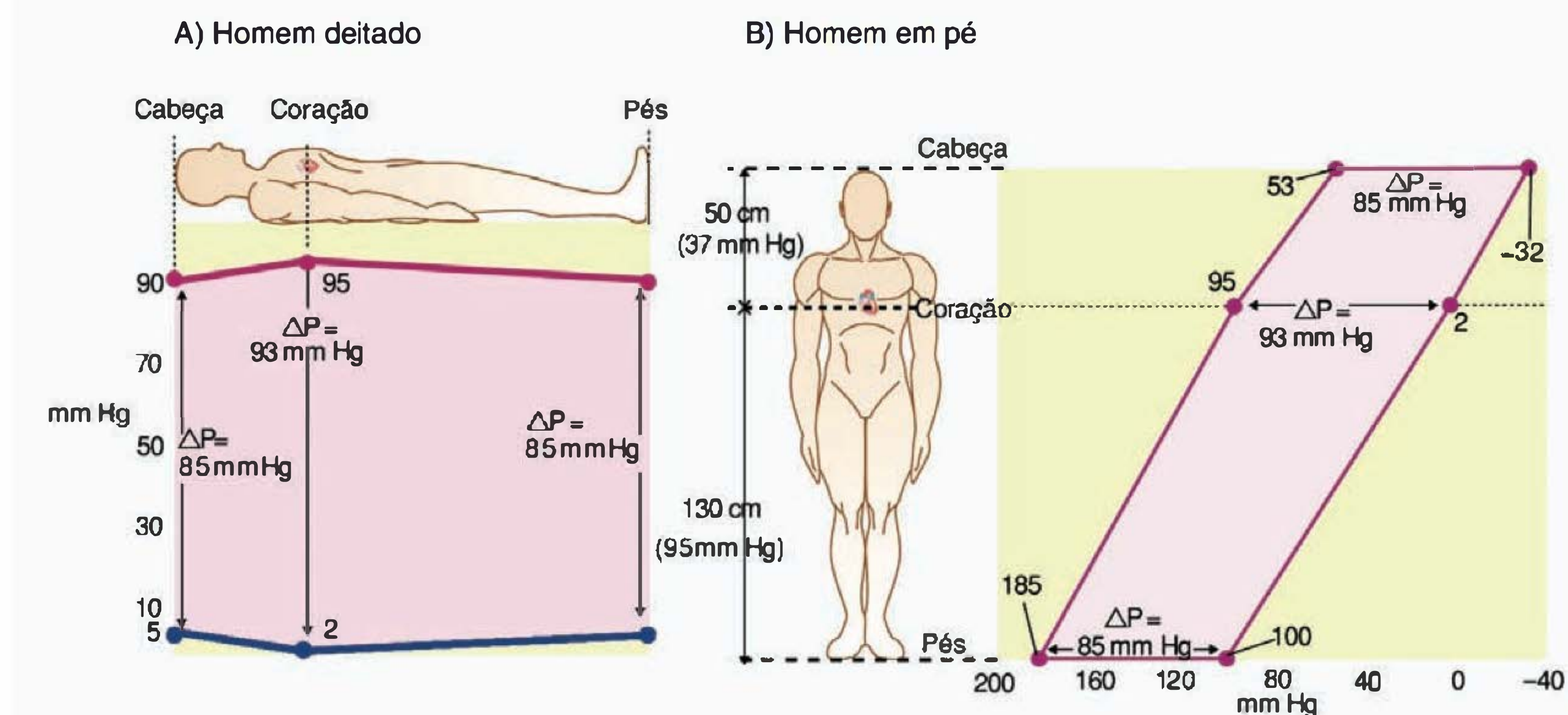


Fig. 30.5 Efeito da gravidade sobre as pressões arteriais (vermelho) e venosas (azul) nas posições de decúbito (A) e de pé (B). Apesar da alteração substancial das pressões com a mudança de posição, o gradiente de pressão arteriovenoso mantém-se constante. (Modificado de Boron, Boulpaep. *Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders, 2003.)

valor não excede 500 mL. Para que essa diferença seja tão pequena contribuem:

1. O fato de a **distribuição inicial de sangue não ser uniforme**. A maior parte do sangue está acumulada centralmente no tórax e abdome e não na cabeça, o que faz com que o deslocamento ortostático do mesmo seja menor que o previsto se tal não acontecesse.
2. A **distensibilidade não uniforme dos vasos sanguíneos** que, sendo menor nos vasos das extremidades inferiores do que nos grandes vasos centrais, dificulta igualmente o deslocamento ortostático de sangue para a porção inferior.
3. As **válvulas venosas** que, fracionando a altura da coluna de líquido, diminuem a pressão ortostática nos membros inferiores e contrariam o acúmulo de sangue nos mesmos.
4. O **efeito de bomba provocado pela contração dos músculos dos membros inferiores**. Como referido na adaptação cardiovascular ao exercício, a contração intermitente desses músculos propulsiona o sangue da periferia para o coração, diminuindo o seu acúmulo na porção inferior do corpo. Este efeito de bomba, conjuntamente com a diminuição da pressão hidrostática proporcionada pelas válvulas venosas, minimiza o extravasamento de líquidos para o espaço intersticial, o qual constitui uma forma adicional de redistribuição do volume circulante que é importante compensar.
5. Os **reflexos autonômicos**. Estes reflexos não só minimizam a redistribuição de sangue para os membros

inferiores, como também proporcionam uma resposta adaptativa às alterações provocadas pelas variações de pressão e pelo volume de sangue que inevitavelmente é redistribuído. A principal resposta é despertada pelo barorreflexo, o qual é ativado pela diminuição das pressões nos barorreceptores carotídeos e aórticos. Tal diminuição decorre diretamente do efeito da gravidade e indiretamente da diminuição do retorno venoso, com a conseqüente redução do débito cardíaco pelo efeito de Frank-Starling que a redistribuição do sangue provoca. A ativação do barorreflexo induz um aumento da estimulação simpática, a qual, promovendo um aumento do tônus vascular, do inotropismo e do cronotropismo, permite que um indivíduo saudável possa ser sujeitoado, sem quaisquer sintomas, a alterações súbitas e extremas da posição corporal.

LEITURA ADICIONAL

1. Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72:231-300.
2. Hainsworth R. Reflexes from the heart. *Physiol Rev* 1991; 71: 617-58.
3. Jacobsen TN, Morgan BJ, Scherrer U, Vissing SF, Lange RA, Johnson N, Ring WS, Rahko PS, Hanson P, Victor RG. Relative contributions of cardiopulmonary and sinoaortic baroreflexes in causing sympathetic activation in the human skeletal muscle circulation during orthostatic stress. *Circ Res* 1993; 73:367-78.
4. Marshall JM. Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1994; 74:543-94.
5. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996; 76:193-244.

SEÇÃO 4

FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

ANATOMIA FUNCIONAL DA
ÁRVORE RESPIRATÓRIA

Patricia Rieken Macêdo Rocco

Os pulmões**Estrutura da árvore respiratória**

Zona de transporte
Zona de transição
Zona respiratória
Unidade alvéolo-capilar

Inervação do sistema respiratório**Volumes e capacidades pulmonares**

Definições
Espirógrafo
Determinação do volume residual

Manobra de capacidade vital forçada**Espaço morto anatômico****Espaço morto fisiológico****Ventilação total e ventilação alveolar****OS PULMÕES**

Os pulmões pesam cerca de 900 a 1.000 g, sendo 40 a 50% de seu peso constituídos por sangue. Ao final da expiração o volume gasoso pulmonar é de 2,5 L, enquanto na inspiração máxima o volume pulmonar chega a atingir 6 L.

A principal função do sistema respiratório é promover a troca gasosa, fornecendo oxigênio para o tecido e removendo o gás carbônico resultante do metabolismo celular (Figura 31.1). Entretanto, os pulmões possuem outras funções, como: (a) manter o pH plasmático dentro dos valores da normalidade; (b) participar do equilíbrio térmico, já que o aumento da ventilação acarreta maior perda de calor e água; (c) fonação; (d) filtrar eventuais êmbolos trazidos pela circulação venosa; (e) defesa contra agentes agressores (bactérias, partículas de sílica e asbestos, cigarro, poluição); e (f) produção e metabolização de substâncias vasoativas.

ESTRUTURA DA ÁRVORE RESPIRATÓRIA

O ar entra pelo nariz ou pela boca, passa pela faringe, laringe e traquéia, até atingir a árvore traqueobrônquica e as unida-

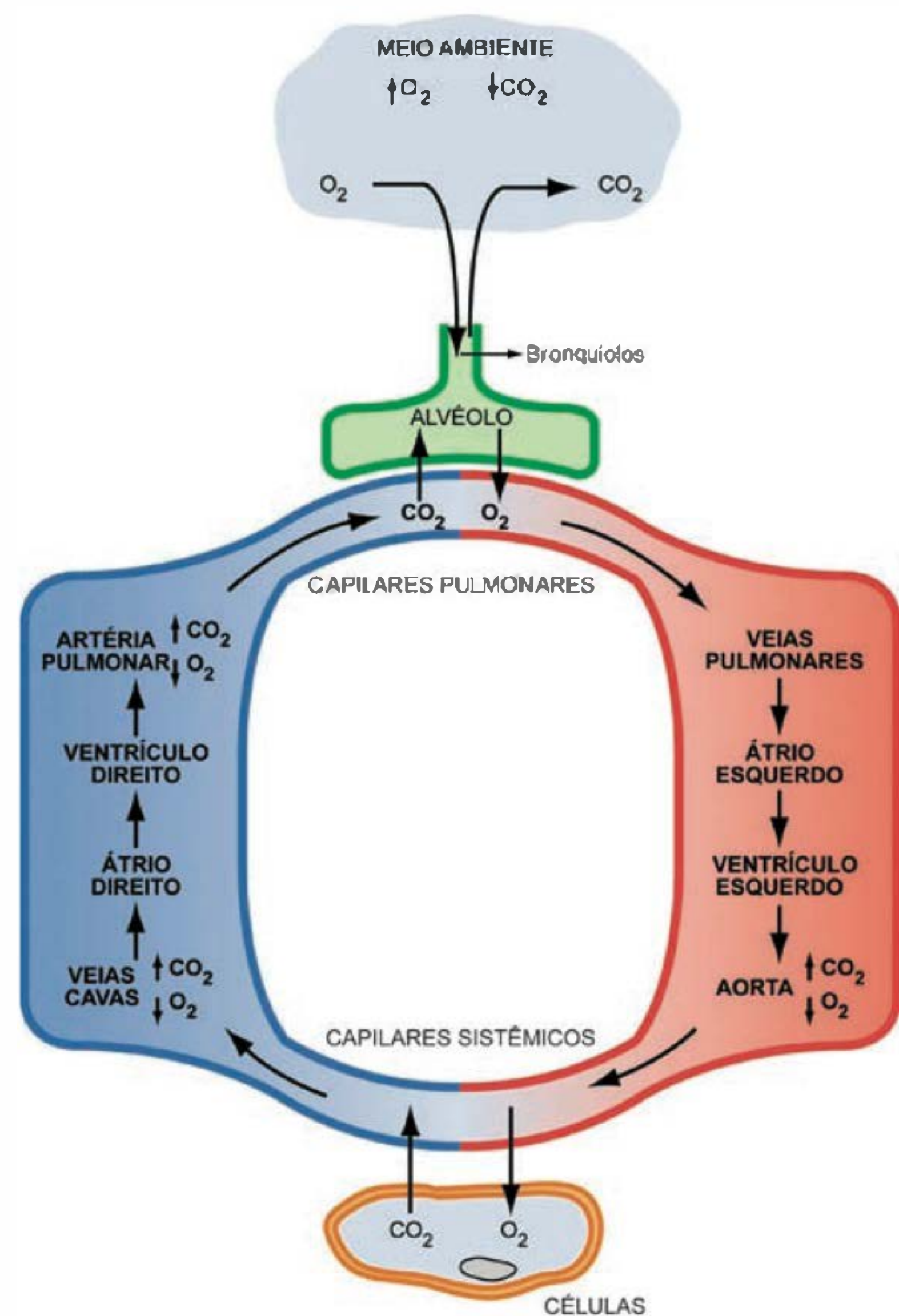


Fig. 31.1 Representação esquemática das trocas gasosas entre os tecidos e o meio ambiente.

des alveolares. Ao percorrer esse caminho, ele passa pelas três zonas que compõem o sistema respiratório dos mamíferos: **zonas de transporte, de transição e respiratória.**

Zona de transporte

A **zona de transporte** é formada pelas vias respiratórias superiores e pela árvore traqueobrônquica. As vias res-

piratórias superiores acondicionam o ar, protegendo o sistema respiratório contra o ressecamento, o desequilíbrio térmico e a agressão por partículas poluentes de grande tamanho (Quadro 31.1). A árvore traqueobrônquica estende-se da traquéia até os bronquíolos terminais. A partir da traquéia, a árvore traqueobrônquica se divide progressivamente em brônquios fonte (direito e esquerdo,

Quadro 31.1 Caso clínico

Você é chamado para avaliar um paciente que apresentava falência respiratória. Ele encontrava-se agitado e ventilando artificialmente através de um tubo traqueal. Ao aspirar a secreção através do tubo notou que ela apresentava-se muito espessa e difícil de ser aspirada. Além disso, também constatou que o tubo não estava acoplado a um umidificador. Por que esse paciente apresentou dificuldade respiratória?

Discussão: Quando o tubo traqueal é inserido pelo nariz ou boca, a função de acondicionamento e umedecimento do ar é perdida. Logo, o ar seco do ambiente é introduzido diretamente na traquéia. Como as vias respiratórias inferiores não conseguem umedecer o ar, o muco torna-se mais espesso, podendo obstruir as vias respiratórias e dificultar a respiração.

considerados a primeira geração, ou subdivisão, da árvore traqueobrônquica), lobar (segunda geração), segmentar, subsegmentar, e assim sucessivamente, até chegar aos bronquíolos terminais (16ª geração) (Figura 31.2). O calibre de cada subdivisão da árvore respiratória é menor do que o ramo que lhe deu origem, entretanto, a área total da seção transversa diminui da traquéia (2,5 cm²) até a quarta geração [brônquios subsegmentares (2,0 cm²)], aumentando daí até a 23ª geração (alvéolos). Por outro lado, o comprimento de cada subdivisão se torna menor, sendo inicialmente de 12 cm na traquéia e chegando a 2 mm nos bronquíolos respiratórios (Figura 31.3). Observa-se também que a espessura da parede brônquica diminui com as sucessivas gerações. Isto se deve ao desaparecimento gradual da cartilagem que serve de sustentação para as vias respiratórias de maior calibre e diminuição da camada de músculo liso que desaparece nos bronquíolos respiratórios (Figura 31.4).

Zona de transição

A zona de transição fica entre a zona de transporte e a zona respiratória e se estende da 17ª à 19ª gerações de vias respiratórias. A zona de transição se inicia no bronquíolo respiratório, que se caracteriza pelo aparecimento de sacos alveolares esparsos em sua parede. Também são observa-

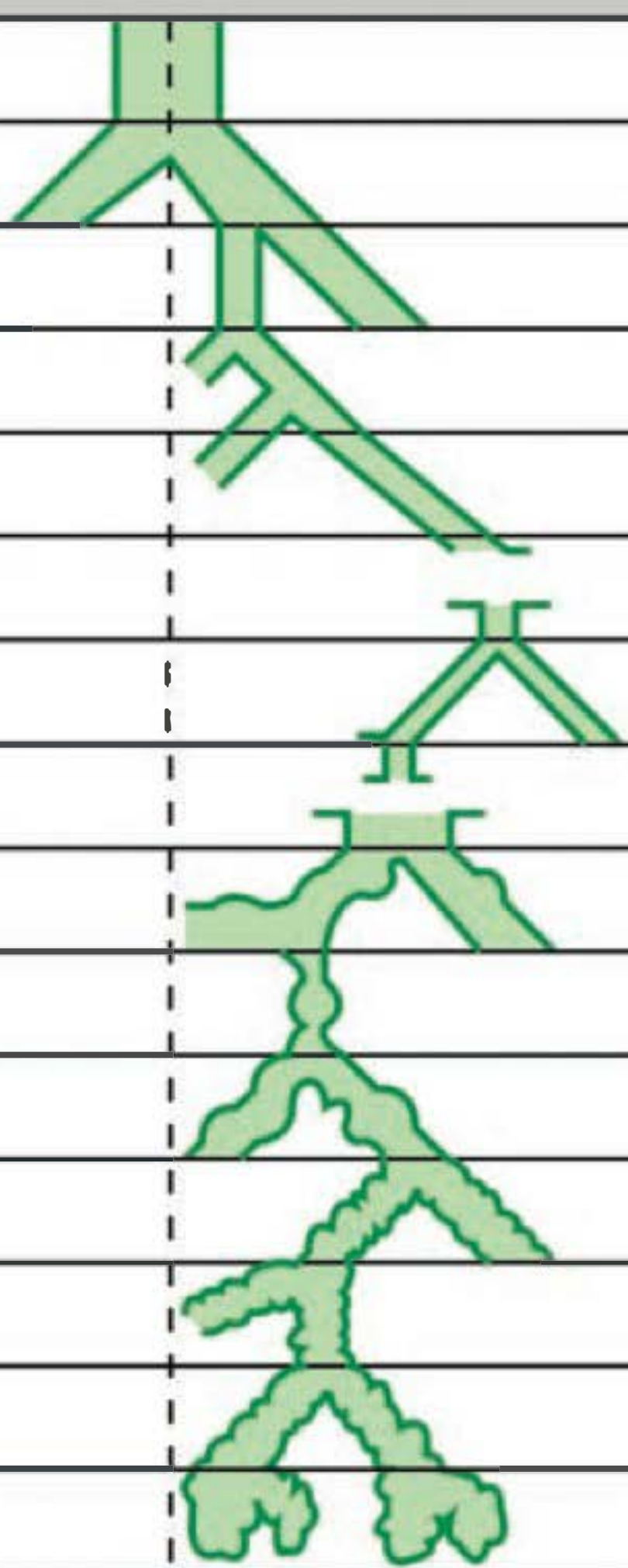
REGIÕES DAS VIAS RESPIRATÓRIAS	SEGMENTAÇÃO	ORDEM DE GERAÇÃO	ZONA
TRAQUÉIA		0	TRANSPORTE
BRÔNQUIO FONTE		1	
BRÔNQUIO LOBAR		2	
BRÔNQUIO SEGMENTAR		3	
BRÔNQUIO SUBSEGMENTAR		4	
BRONQUÍOLO		10	
BRONQUÍOLO TERMINAL		16	
BRONQUÍOLOS RESPIRATÓRIOS		17	TRANSIÇÃO
		18	
		19	
DUCTOS ALVEOLARES		20	RESPIRATÓRIA
		21	
		22	
SACOS ALVEOLARES		23	

Fig. 31.2 Representação esquemática das subdivisões do sistema respiratório. Da traquéia até os sacos alveolares ocorrem, em média, 23 subdivisões ou gerações. A traquéia corresponde à geração de ordem zero. A zona de transporte vai da traquéia até os bronquíolos terminais. Os bronquíolos respiratórios (17ª a 19ª gerações) correspondem à zona de transição. A partir daí encontra-se a zona respiratória, onde efetivamente se realizam as trocas gasosas. (Modificado de Weibel, 1963.)

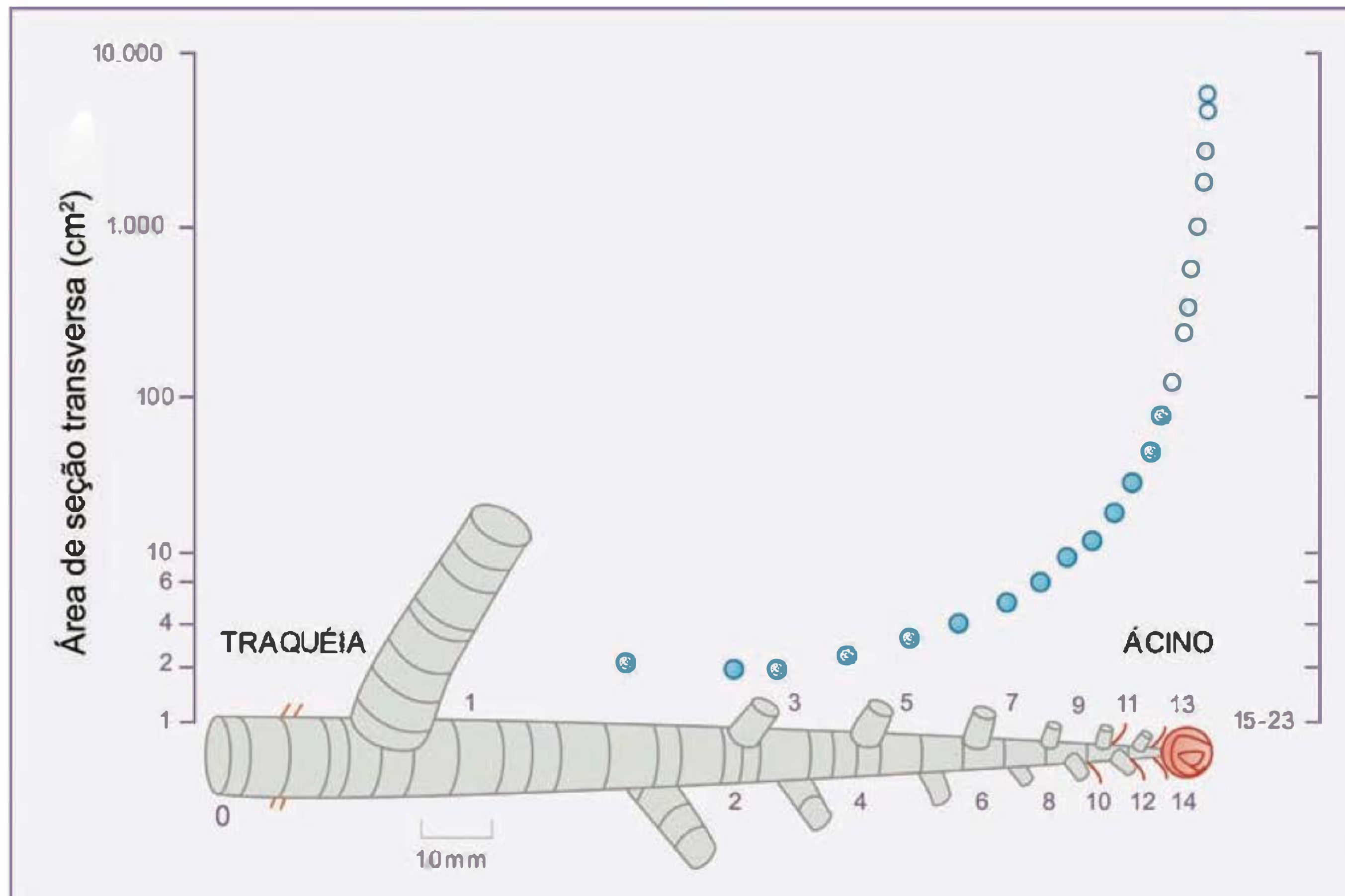


Fig. 31.3 Área de seção transversal nas diferentes gerações das vias respiratórias. Note que, apesar de o diâmetro das vias respiratórias reduzir progressivamente, a área total de seção transversal aumenta.

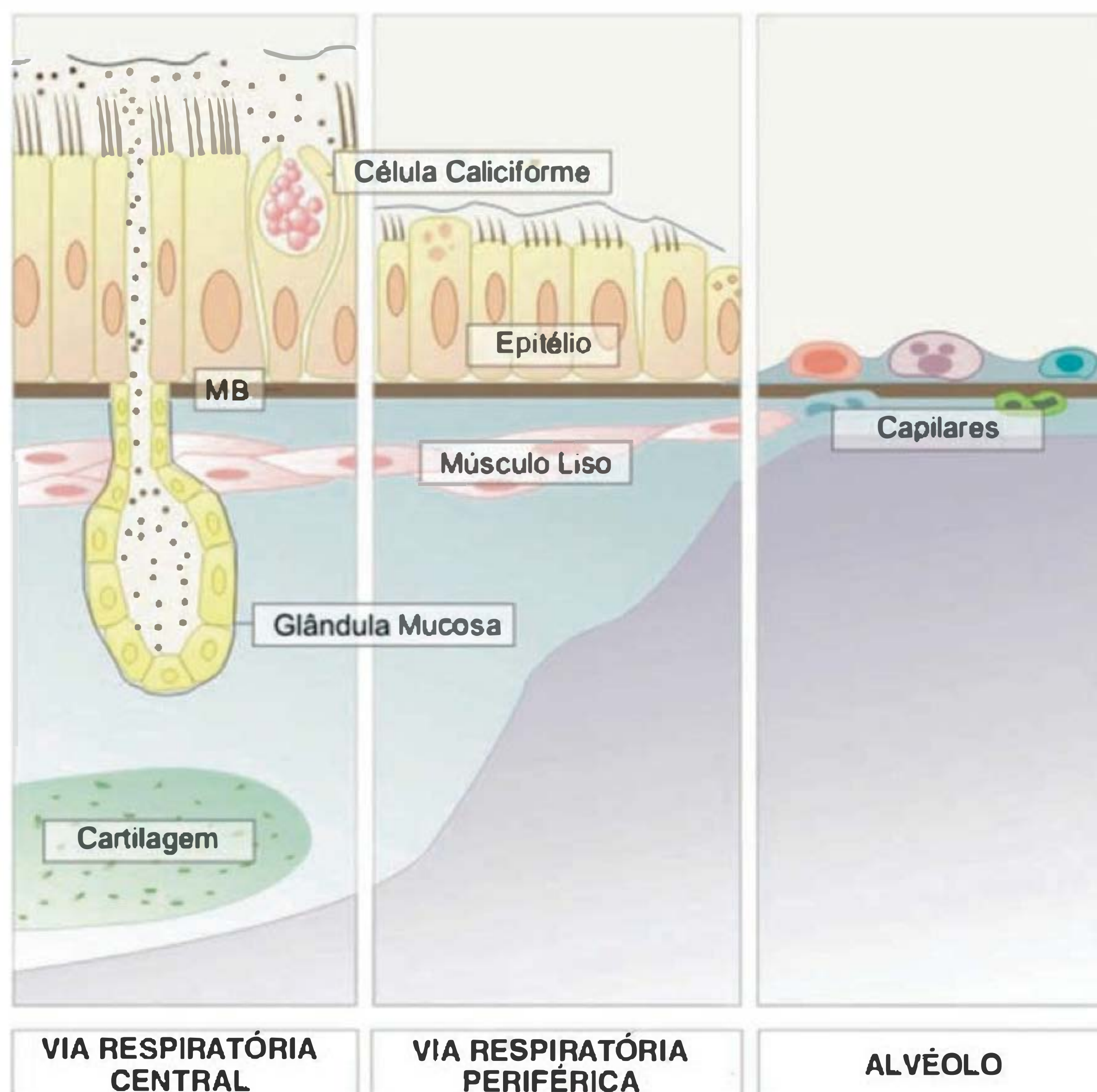


Fig. 31.4 Representação esquemática da histologia das vias respiratórias centrais, periféricas e alvéolos. Note que a cartilagem e o músculo liso desaparecem progressivamente em direção aos alvéolos, tornando-os eficazes para a troca gasosa. MB, membrana basal.

dos os canais de Lambert, que são pequenos orifícios que permitem a comunicação entre os bronquíolos e os alvéolos adjacentes.

Zona respiratória

A **zona respiratória** é constituída pelos ductos e sacos alveolares e alvéolos, indo da 20ª à 23ª gerações. O bronquíolo respiratório, o ducto alveolar e os sacos alveolares formam o **ácino pulmonar**, que é a unidade funcional respiratória do pulmão (Figura 31.5). A estrutura do ácino é mantida por uma rede de sustentação extremamente organizada (fibras elásticas e colágenas), que se caracteriza por sua distensibilidade.

Unidade alvéolo-capilar

A **unidade alvéolo-capilar** é composta pelo alvéolo, septo alveolar e pela rede capilar, sendo o principal sítio de trocas gasosas. O alvéolo é uma estrutura poliédrica com diâmetro que varia de 100-300 μm (em humanos). O septo alveolar é constituído por vasos sanguíneos e fibras de tecido conjuntivo e elástico. Os septos alveolares apresentam descontinuidades, os poros de Kohn, que são canais laterais de ar que conectam os alvéolos adjacentes e permitem a passagem de ar, líquido e macrófagos. Nos seres humanos, a superfície pulmonar encarregada das trocas gasosas é de 70 a 100 m^2 (sendo esta a maior área de contato do organismo com o meio ambiente). Essa enorme superfície fica contida no interior do tórax, distribuída por 300 milhões de alvéolos pulmonares. Para que as trocas gasosas entre o gás alveolar e o sangue se efetuem adequadamente, a circulação pulmonar precisa ser muito rica em vasos sanguíneos (cerca de 280 bilhões de capilares, com diâmetro

de 10-14 μm), sendo a espessura do tecido que separa o gás alveolar do sangue de apenas 0,5 μm . O espaço entre a membrana epitelial alveolar e o endotélio capilar é denominado interstício.

A superfície alveolar é constituída pelos pneumócitos tipo I e tipo II e pelo macrófago alveolar. O **pneumócito tipo I** ou célula alveolar escamosa é o mais freqüente, apresenta poucas organelas citoplasmáticas e recobre a maior parte da superfície alveolar. O **pneumócito tipo II** ou célula alveolar granular é esferóide e apresenta muitos microvilos em sua superfície. Essa célula contém muitas organelas celulares com grânulos osmofílicos (corpúsculos lamelares), que armazenam e secretam surfactante. O **surfactante** recobre a superfície alveolar, reduzindo a tensão superficial (veja Cap. 32). O epitélio alveolar é altamente permeável aos gases respiratórios, porém impermeável à passagem de líquido (Figura 31.6).

INERVAÇÃO DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Os músculos esqueléticos da parede torácica e diafragma são inervados pelo sistema nervoso somático, enquanto a inervação dos pulmões e vias respiratórias é basicamente autônoma. Não existe inervação motora ou sensitiva para dor quer nas vias respiratórias quer no parênquima pulmonar. O local onde existe inervação sensitiva dolorosa é na pleura. Quatro são os componentes do sistema nervoso autônomo que inervam o sistema respiratório: sistemas parassimpático, simpático, não-adrenérgico não-colinérgico (NANC) inibitório e NANC excitatório. A atividade basal parassimpática é responsável pelo tônus broncomotor, que é mais importante nas vias respiratórias mais centrais, sendo praticamente inexistente na periferia. As respostas simpáticas são mais difusas e generalizadas. Os nervos adrenérgicos

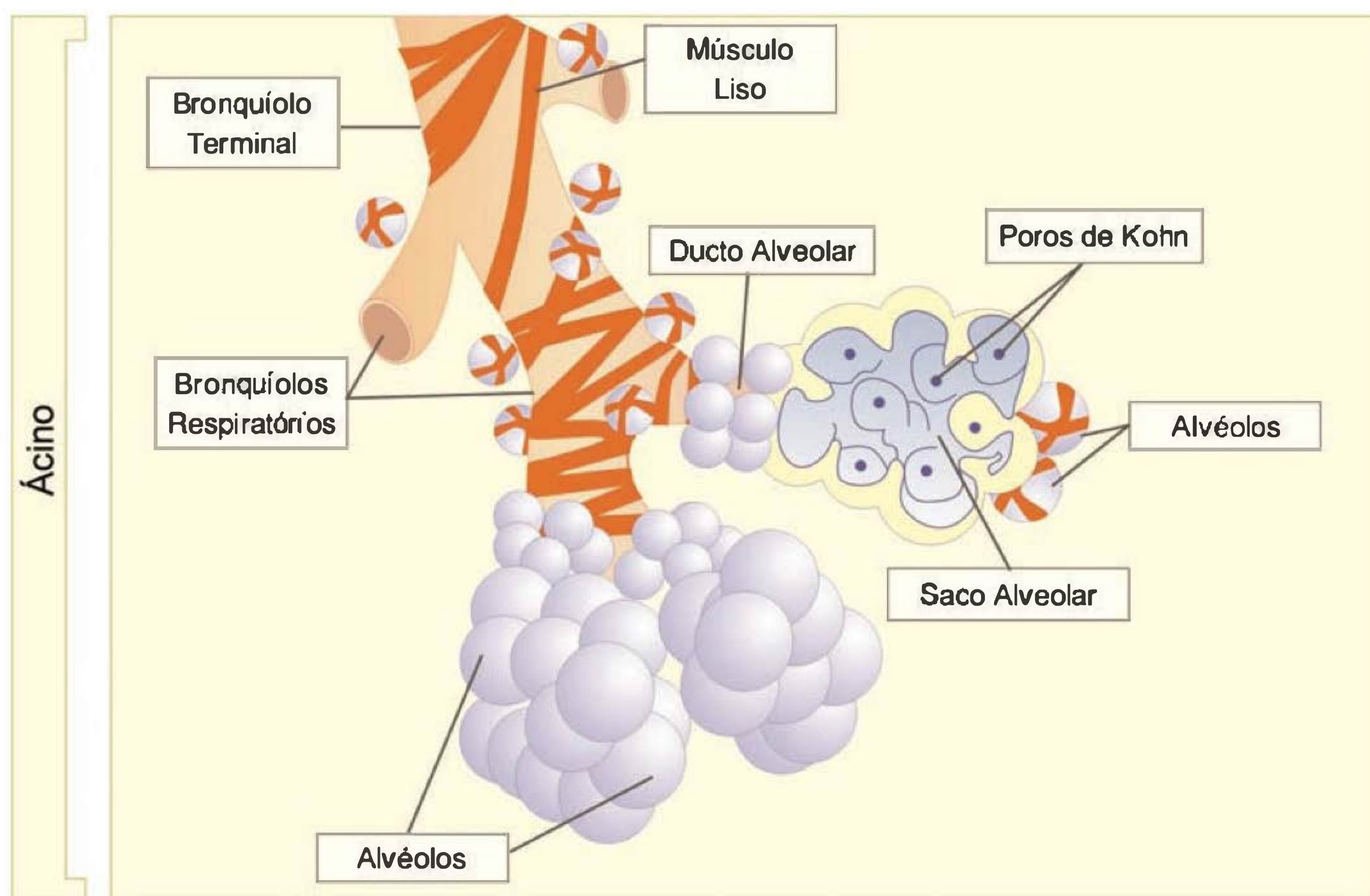


Fig. 31.5 Representação esquemática do ácino.

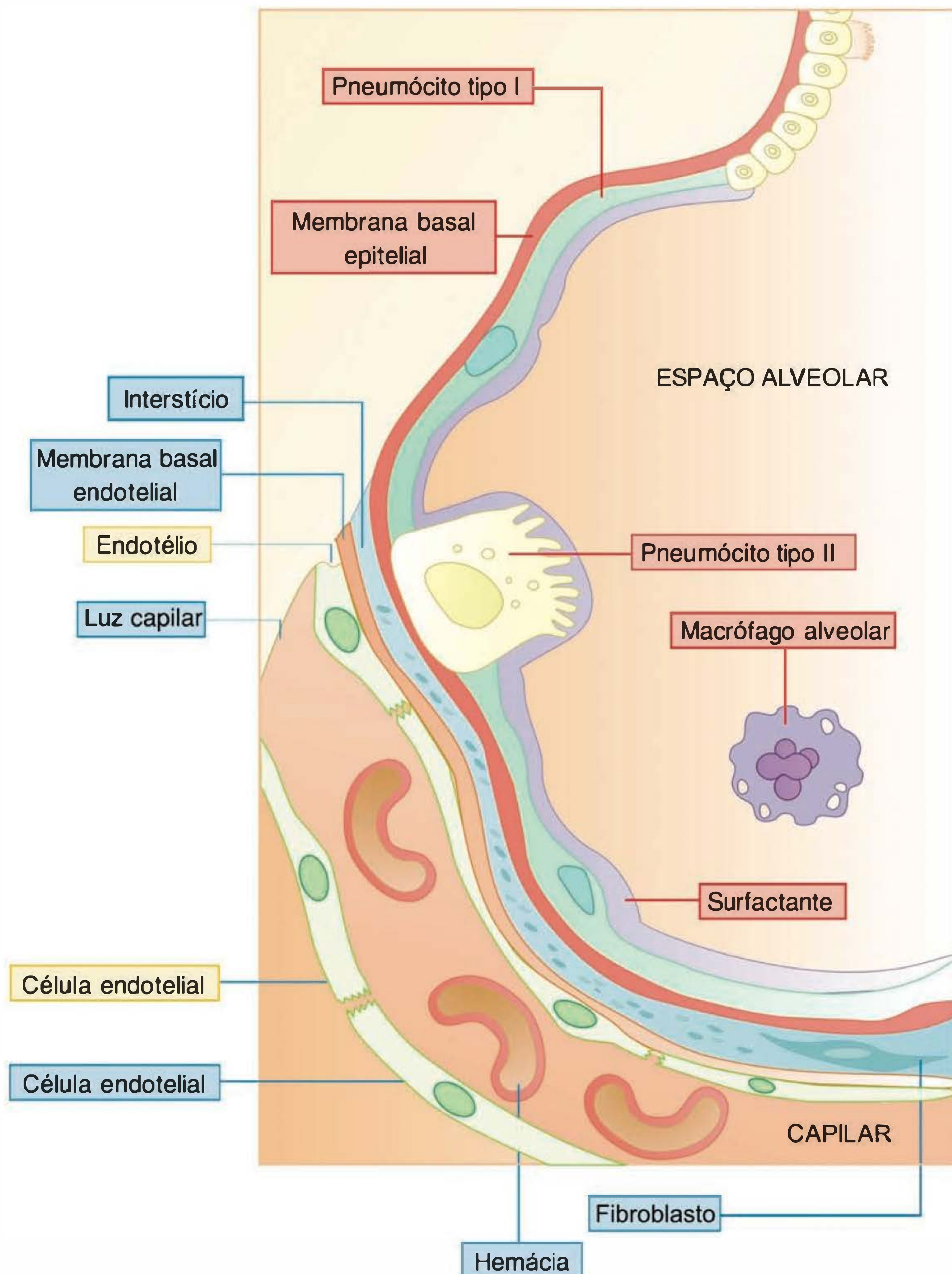


Fig. 31.6 Unidade alvéolo-capilar. (Modificado de Ware LB, Matthay MA. *N Engl J Med*, 2000.)

inervam diretamente as glândulas mucosas, vasos sanguíneos e gânglios nervosos das vias respiratórias. O sistema NANC foi assim denominado para designar um conjunto de fibras do sistema nervoso autônomo em que os neurotransmissores da junção neuroefetora não são a noradrenalina ou

a acetilcolina. Trata-se de um conjunto heterogêneo de fibras nervosas, com um grande número de neurotransmissores já identificados e de função ainda não completamente estabelecida, e que está presente em todos os órgãos estudados até o momento. O sistema NANC inibitório é responsável

pelo relaxamento dos músculos lisos das vias respiratórias, sendo o óxido nítrico o neurotransmissor responsável por esse efeito. O sistema NANC excitatório tem como mediadores a neurocinina A, a substância P e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, que acarretam broncoconstrição.

VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES

Definições

Os movimentos cíclicos de inspiração e expiração constituem a **ventilação** e ocorrem, no repouso, com uma **frequência** de 12 a 18 ciclos por minuto. Nessa situação diz-se que o indivíduo está **eupneico**, isto é, com a respiração normal, sem qualquer sensação subjetiva de desconforto. Denomina-se **taquipnéia** o aumento da frequência respiratória e **bradipnéia**, sua redução. O **volume corrente** é definido como a quantidade de gás mobilizada a cada ciclo respiratório; quando está elevado, denomina-se **hiperpnéia**, e, quando diminuído, **hipopnéia**. O **volume-minuto** ou **ventilação global por minuto** corresponde ao produto do volume corrente pela frequência respiratória. O aumento da ventilação, além das necessidades metabólicas de um indivíduo, é denominado **hiperventilação**, enquanto a diminuição da ventilação global é chamada **hipoventilação**. Vários são os fatores que modificam a ventilação: emoções, dor, sono, choro, fonação, tosse, bem como várias condições fisiológicas e patológicas. Quando o indivíduo cessa a respiração ao final de uma expiração basal diz-se que ele está em **apnéia**, entretanto, se a interrupção dos movimentos respiratórios ocorre ao final da inspiração denomina-se **apneuse**. Por fim, outra definição importante é a de **dispnéia**, que representa a sensação subjetiva de dificuldade respiratória.

Espirógrafo

O **espirógrafo** é um aparelho que permite determinar volumes e capacidades pulmonares. Ele é constituído por uma campânula cilíndrica, contendo ar, que fica parcialmente submersa em um recipiente também cilíndrico e cheio de água. O indivíduo é conectado ao aparelho por meio de uma peça bucal e uma válvula, em conexão com dois tubos flexíveis: um traz o ar do interior do espirógrafo para o paciente e o outro retorna o gás expirado em sentido contrário. O gás expirado passa por um recipiente contendo cal sodada, que dele retira o gás carbônico. No circuito, geralmente há uma ventoinha, que ajuda a manter o sentido do fluxo no interior do aparelho. Já que parte do oxigênio inspirado é consumida, a mistura gasosa no interior do espirógrafo ficaria cada vez mais pobre em O_2 , logo, adiciona-se oxigênio ao circuito, à medida que ele for consumido.

Os volumes pulmonares são divididos em quatro **volumes** primários e quatro **capacidades** (Figura 31.7). Os volumes primários não se sobrepõem, porém, as capacidades são formadas por dois ou mais volumes primários (Quadro 31.2).

Uma vez que o volume residual não pode ser medido pelo espirógrafo simples, as capacidades residual funcional e pulmonar total, que englobam aquele volume, também não o serão. Todavia, há métodos para determiná-lo, como será abordado adiante.

Os volumes e capacidades pulmonares variam em função de vários fatores: sexo, idade, superfície corporal, prá-

tica de atividade física, postura. Visto que tais volumes podem ser alterados por diversas doenças, faz-se necessário conhecer se estão normais em um determinado indivíduo. Para tal, os volumes e as capacidades são comparados a valores padrões médios obtidos em vários indivíduos do mesmo sexo, idade e altura, medidos em repouso.

Determinação do volume residual

O volume residual e, conseqüentemente, as capacidades residual funcional e pulmonar total não podem ser medidas diretamente no registro espirográfico convencional. Para tal, existem técnicas específicas para a mensuração da capacidade residual funcional (CRF).

A técnica de diluição de gases utiliza usualmente o gás hélio, já que é inerte, de concentração desprezível no ar ambiente, pouco solúvel no sangue e atravessa a membrana alvéolo-capilar muito lentamente, de forma que muito pouco hélio se perde na circulação. O princípio físico da medida é muito simples (veja Figura 31.8). Ressalta-se que para a medida ser precisa é necessário que o CO_2 produzido pelo indivíduo seja absorvido pela cal sodada e o O_2 consumido seja repostado, de forma que o volume do espirografo seja mantido constante.

A outra técnica para determinar a capacidade residual funcional é realizada em um aparelho chamado pletismógrafo de corpo inteiro. Esse método se baseia na lei de Boyle dos gases, que estabelece que, quando há variações de volume e pressão à temperatura constante, o volume inicial (V_1) multiplicado pela pressão inicial (P_1) se iguala ao volume final (V_2) multiplicado pela pressão final (P_2). O pletismógrafo é uma caixa dentro da qual o indivíduo se senta com uma pinça nasal e respira normalmente através de uma peça bucal. Transdutores de pressão medem a pressão dentro da caixa e na boca. Ao final de uma expiração espontânea basal, as vias respiratórias são ocluídas e o paciente é instruído a realizar esforços inspiratórios. Logo, o aumento do volume pulmonar eleva a pressão no interior do pletismógrafo, já que o volume gasoso no interior da caixa é comprimido pela expansão da parede torácica. Segundo a lei de Boyle, P_1 (pressão na boca antes da manobra de oclusão = pressão atmosférica) multiplicado por V_1 (CRF) é igual a P_2 (pressão medida durante o esforço inspiratório com as vias respiratórias ocluídas) multiplicado por V_2 [CRF + variação de volume (ΔV)]. Logo, $P_1 \times CRF = P_2 \times (CRF + \Delta V)$ ou $CRF = P_2 \times \Delta V / (P_1 - P_2)$. A pletismografia é um método rápido, seguro e permite a medida da CRF em áreas ventiladas e não-ventiladas, o que não é possível com o método de diluição de gases, já que ele mensura somente a quantidade de gás nas áreas ventiladas.

Vários são os fatores que aumentam a CRF: hiperinsuflação por perda da retração elástica do tecido pulmonar (enfisema pulmonar) e obstrução parcial das vias respiratórias (asma). Doenças que cursam com aumento da CRF são chamadas de **obstrutivas**. As doenças obstrutivas usualmente cursam com CPT normal ou um pouco elevada (enfisema grave). Já as doenças que evoluem com aumento da pressão de retração elástica (fibrose pulmonar) e deformidade da parede torácica (cifoescoliose) reduzem a CRF e são classificadas como restritivas. As doenças restritivas apresentam redução dos volumes e capacidades pulmonares (Figura 31.9).

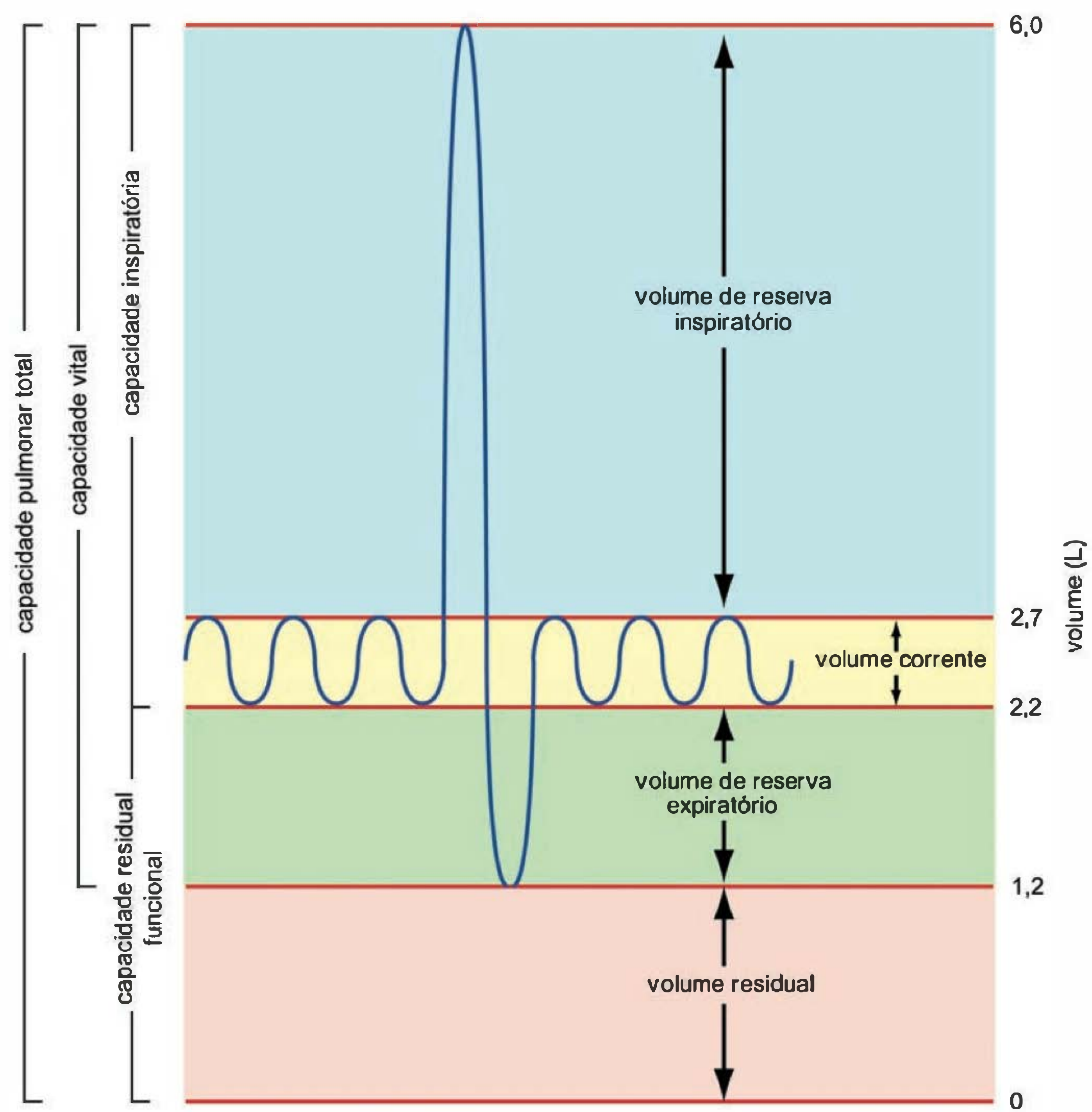


Fig. 31.7 Traçado espirográfico esquematizado, mostrando os volumes e capacidades pulmonares. O espirógrafo simples não é capaz de medir o volume residual e, conseqüentemente, as capacidades residual funcional e pulmonar total.

Quadro 31.2 Volumes e capacidades pulmonares	
VOLUME CORRENTE (VC)	É a quantidade de ar inspirada ou expirada espontaneamente em cada ciclo respiratório.
VOLUME DE RESERVA INSPIRATÓRIO (VRI)	É o volume máximo que pode ser inspirado voluntariamente a partir do final de uma inspiração espontânea.
VOLUME DE RESERVA EXPIRATÓRIO (VRE)	É o volume máximo que pode ser expirado voluntariamente a partir do final de uma expiração espontânea.
VOLUME RESIDUAL (VR)	É o volume de gás que permanece no interior dos pulmões após a expiração máxima.
CAPACIDADE VITAL (CV)	É a quantidade de gás mobilizada entre uma inspiração e uma expiração máximas. É a soma dos volumes corrente, de reserva inspiratório e de reserva expiratório.
CAPACIDADE INSPIRATÓRIA (CI)	É o volume máximo inspirado a partir do final de uma expiração espontânea. Corresponde à soma dos volumes corrente e de reserva inspiratório.
CAPACIDADE RESIDUAL FUNCIONAL (CRF)	É a quantidade de gás contida nos pulmões no final de uma expiração espontânea. Corresponde à soma dos volumes de reserva expiratório e residual.
CAPACIDADE PULMONAR TOTAL (CPT)	É a quantidade de gás contida nos pulmões ao final de uma inspiração máxima e equivale à adição dos quatro volumes primários.

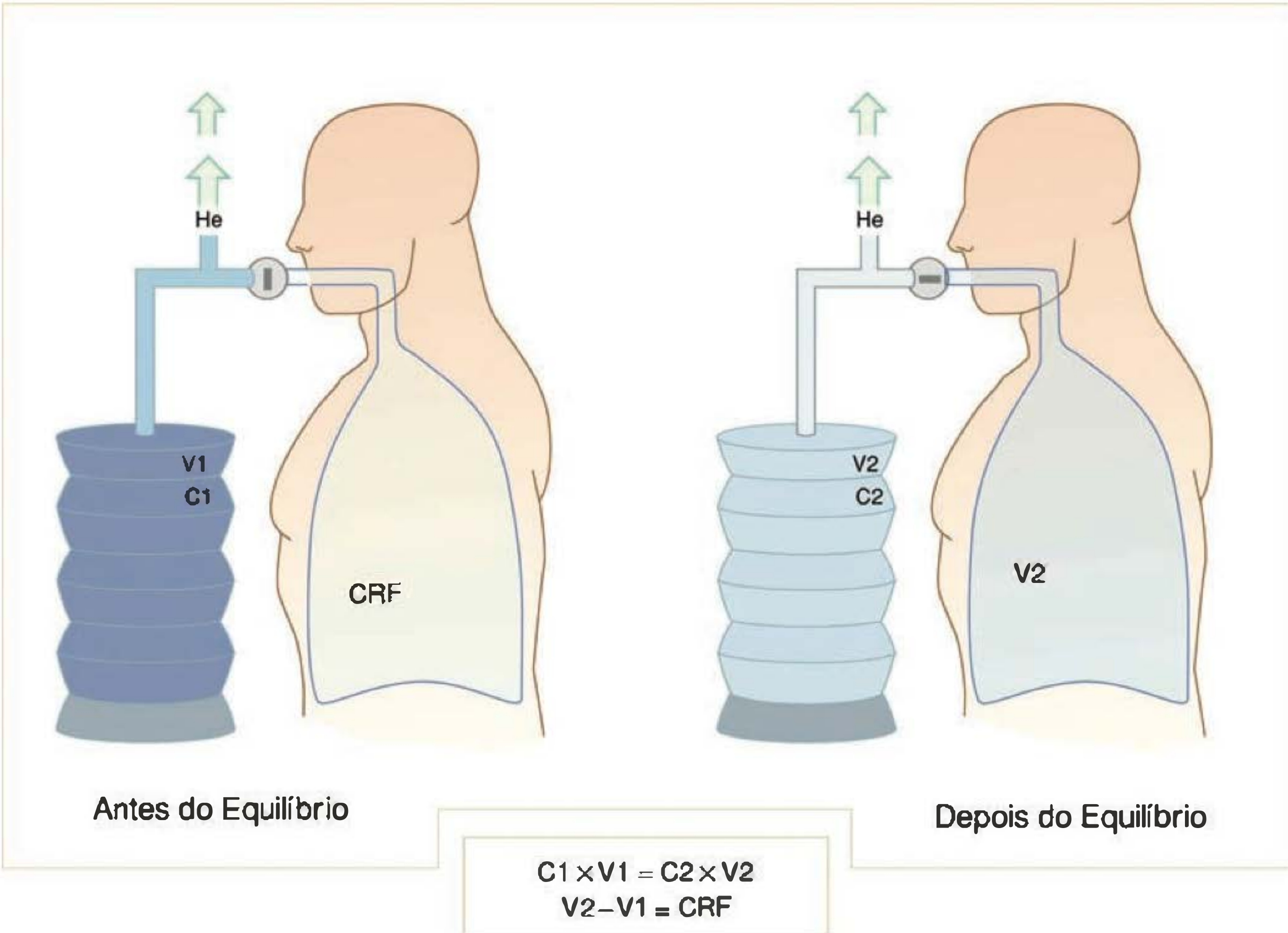


Fig. 31.8 Medida da capacidade residual funcional pelo método da diluição do hélio. Inicialmente, coloca-se em um espirógrafo um determinado volume (V1) e uma concentração conhecida de hélio (He)(C1). A seguir, conecta-se o paciente ao espirógrafo ao final de uma expiração espontânea [capacidade residual funcional (CRF)]. O paciente respira a mistura ar-hélio por alguns minutos e este gás se distribui uniformemente pelos pulmões e espirógrafo. O indivíduo é desconectado do circuito na CRF. Considerando-se que o circuito é fechado e não houve perda ou ganho de He, a quantidade total de moléculas desse gás antes do equilíbrio ($C1 \times V1$) é igual à quantidade após o equilíbrio ($C2 \times V2$), onde V2 corresponde ao volume dos pulmões na CRF somado ao volume do espirógrafo (V1). Logo, $V2 - V1 = CRF$.

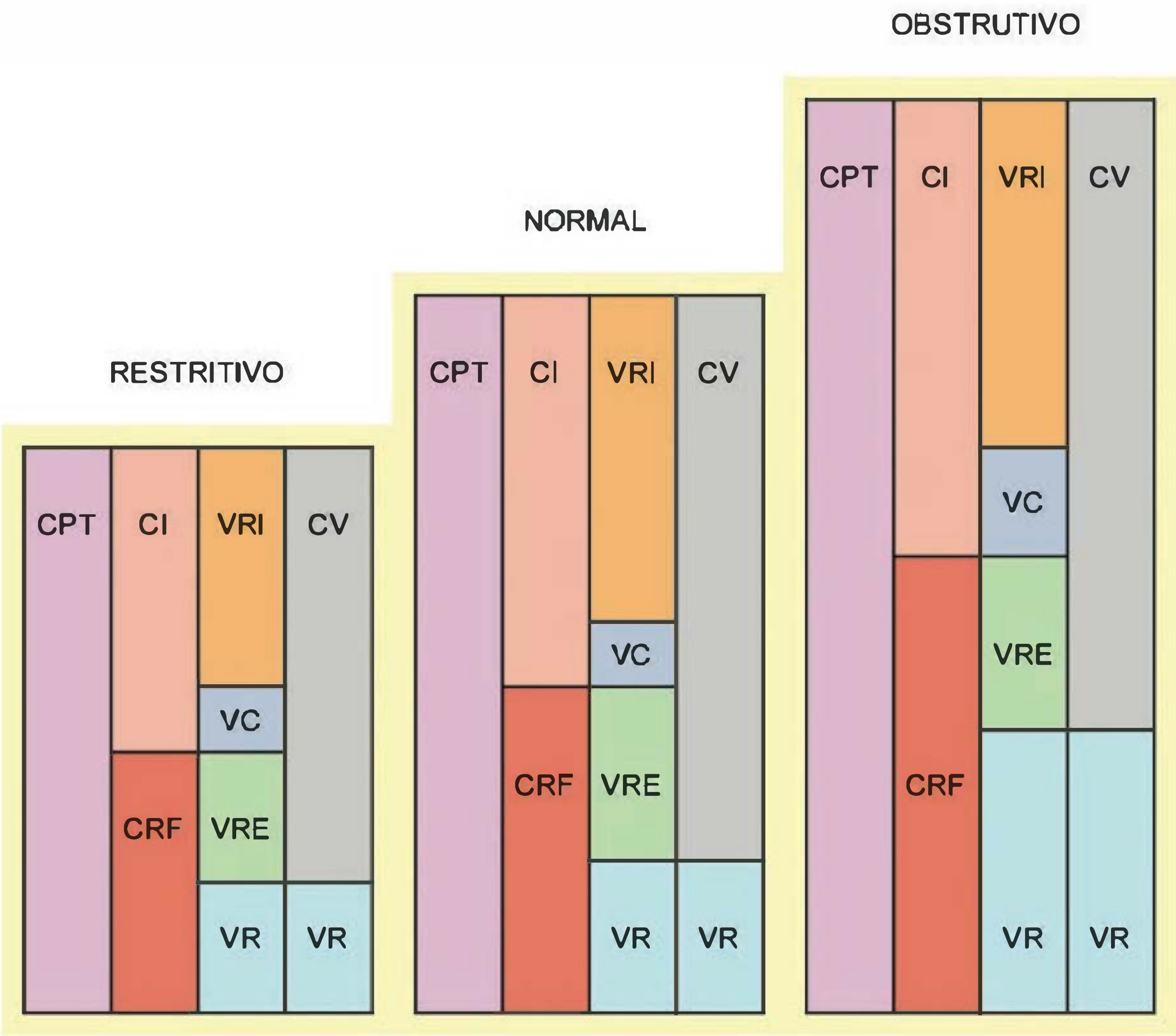


Fig. 31.9 Efeitos das doenças respiratórias nos volumes e capacidades pulmonares. CPT, capacidade pulmonar total; CI, capacidade inspiratória; CRF, capacidade residual funcional; VRI, volume de reserva inspiratório; VC, volume corrente; VRE, volume de reserva expiratório; VR, volume residual; CV, capacidade vital.

MANOBRA DE CAPACIDADE VITAL FORÇADA

Solicita-se ao indivíduo que, após inspirar até a capacidade pulmonar total (CPT), expire tão rápida e intensamente quanto possível num espirógrafo, sendo o volume expirado determinado em um traçado volume-tempo. Nota-se que essa manobra é esforço-dependente e o indivíduo necessita estar instruído a realizar seu esforço máximo. Esse teste é válido quando as medidas de três manobras não diferirem em mais de 5%. Com base nesse traçado é possível computar a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_{1,0}$). A partir desses dois parâmetros podemos computar a razão $VEF_{1,0}/CVF$, cujo valor normal é de aproximadamente 80%. Na Figura 31.10B observa-se padrão obstrutivo, no qual o ar é exalado com maior lentidão, acarretando um $VEF_{1,0}$ e a razão $VEF_{1,0}/CVF$ reduzidos. Na Figura 31.10C observa-se um padrão restritivo. Nessa situação, a CVF e o $VEF_{1,0}$

encontram-se reduzidos, a razão $VEF_{1,0}/CVF$ normal e a configuração do traçado não difere muito do normal.

Outro parâmetro passível de ser computado com a manobra de expiração forçada é o fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF ($FEF_{25-75\%}$) (Figura 31.11). Em casos de obstrução, o $FEF_{25-75\%}$ está reduzido.

ESPAÇO MORTO ANATÔMICO

O volume de gás contido nas vias respiratórias de condução (do nariz aos bronquíolos terminais) corresponde ao **espaço morto anatômico**. Logo, não há trocas gasosas nesse segmento das vias respiratórias. Em cada inspiração (Figura 31.12), cerca de 2/3 do volume corrente alcançam os alvéolos e o 1/3 final fica retido no espaço morto. A composição gasosa do espaço morto é diferente ao final da inspiração e da expiração (Figura 31.13). O ar do espaço morto ao final da inspiração apresenta PCO_2 em torno de

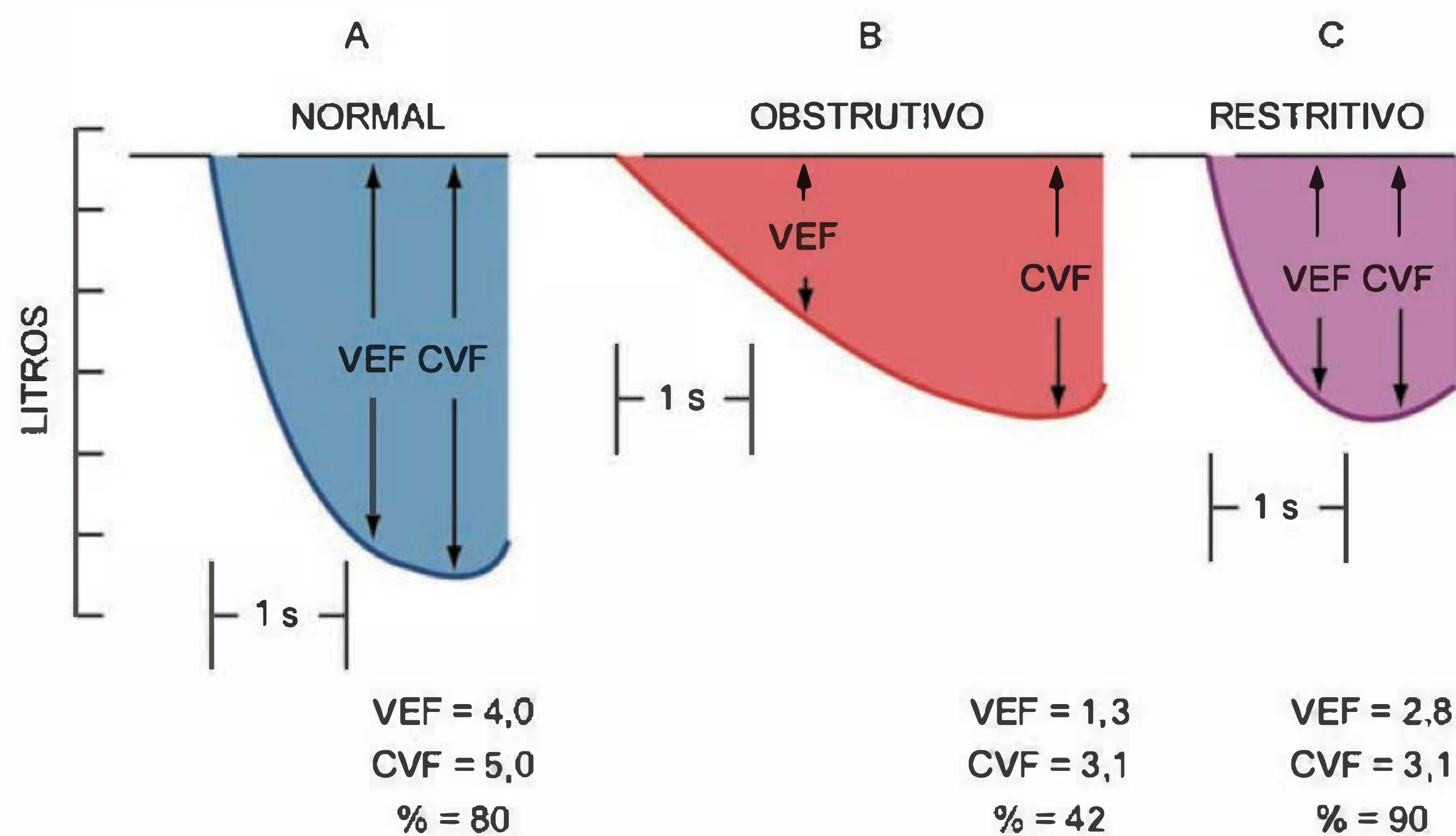


Fig. 31.10 Padrões normal, obstrutivo e restritivo. Mensuração do volume expiratório forçado no primeiro segundo ($VEF_{1,0}$), capacidade vital forçada (CVF) e relação $VEF_{1,0}/CVF$.

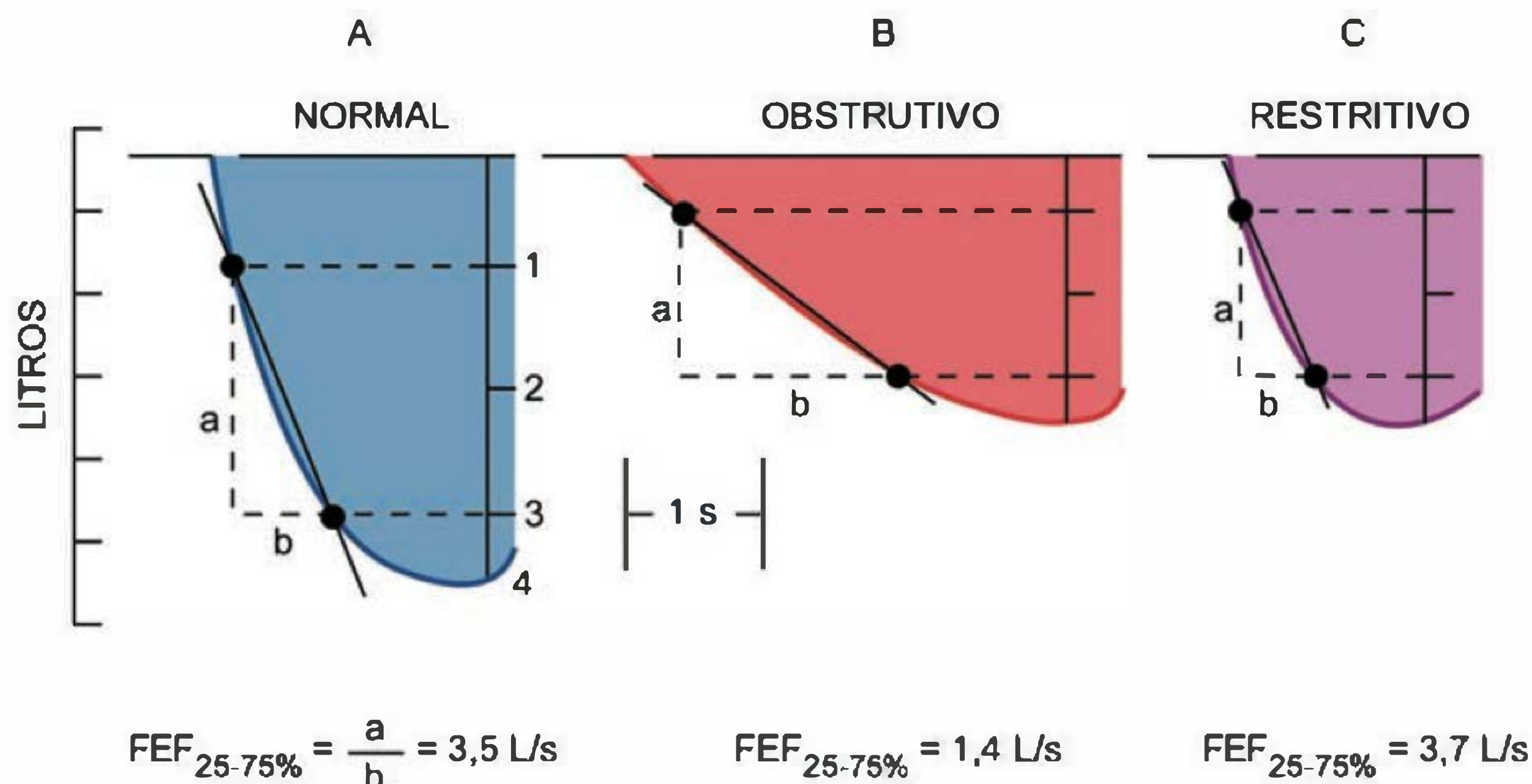


Fig. 31.11 Cálculo do fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada em um paciente normal, obstrutivo e restritivo a partir de uma manobra de expiração forçada.

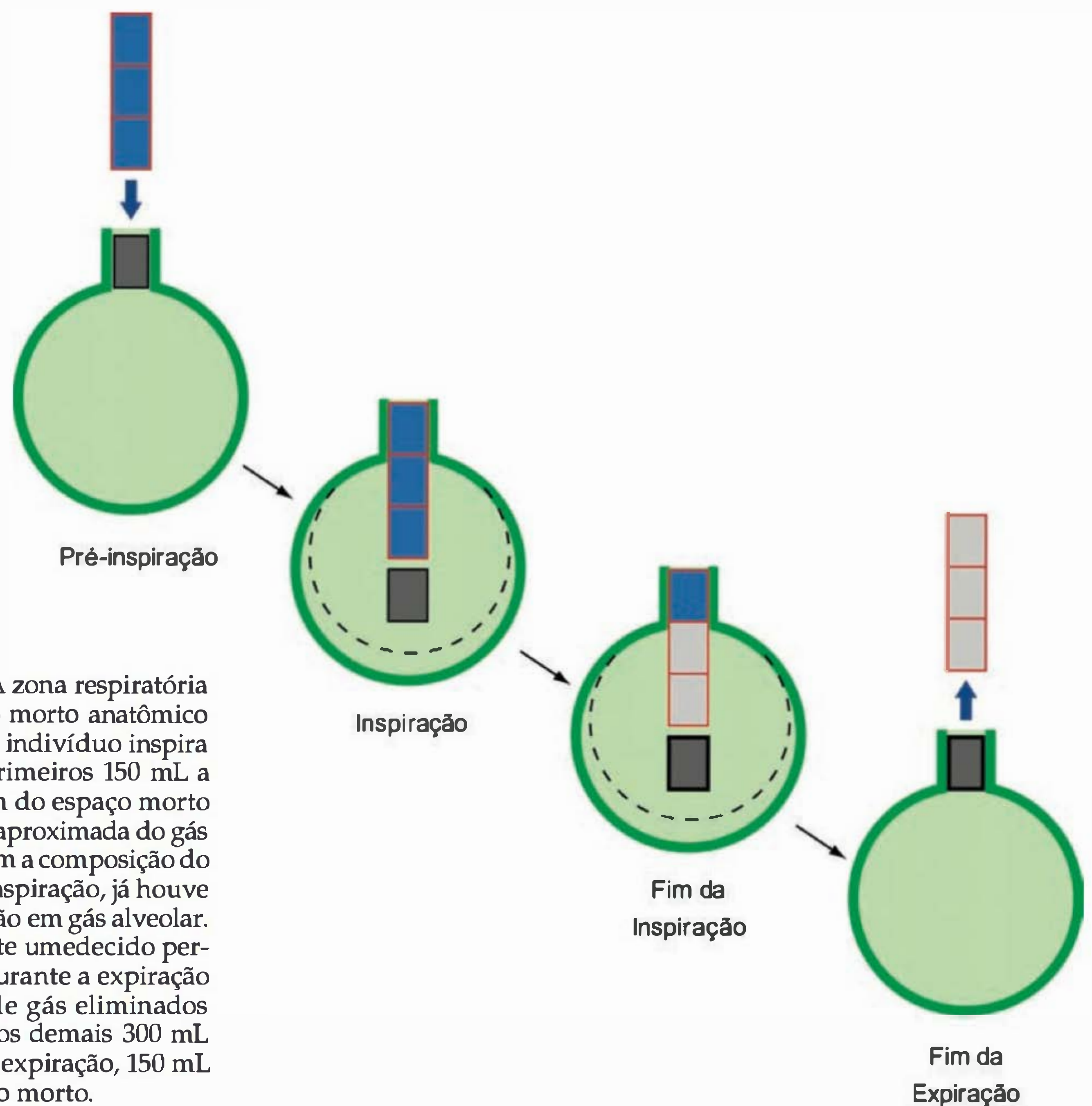


Fig. 31.12 Espaço morto anatômico. A zona respiratória é representada pelo balão e o espaço morto anatômico pelo tubo. A cada ciclo respiratório o indivíduo inspira cerca de 450 mL. Na realidade, os primeiros 150 mL a atingirem a zona respiratória provêm do espaço morto anatômico, ou seja, têm a composição aproximada do gás alveolar. Os demais 300 mL apresentam a composição do ar ambiente umedecido. Ao final da inspiração, já houve a mistura completa, com transformação em gás alveolar. Enquanto isso, 150 mL de ar ambiente umedecido permanecem no espaço morto. Assim, durante a expiração subsequente os primeiros 150 mL de gás eliminados têm essa composição, ao passo que os demais 300 mL representam gás alveolar. Ao final da expiração, 150 mL desse tipo de gás preenchem o espaço morto.

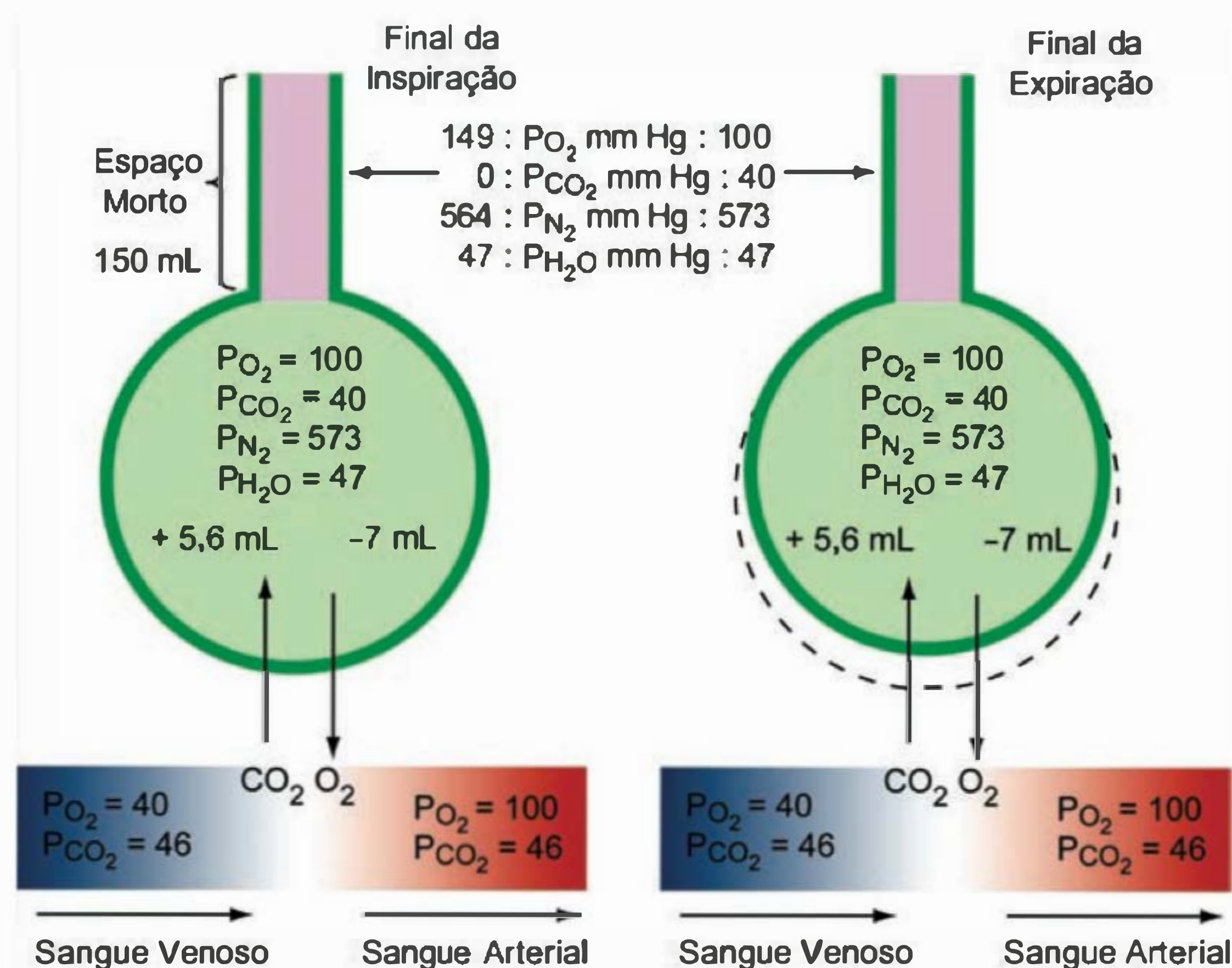


Fig. 31.13 Composição do espaço morto e do gás alveolar ao final da inspiração e expiração. A composição do gás do espaço morto é idêntica à do ar ambiente na inspiração e igual à do gás alveolar na expiração.

0 mm Hg e PO_2 de 149 mm Hg, sendo usualmente igual ao ar inspirado, enquanto ao término da expiração o gás do espaço morto é idêntico ao do gás alveolar (PCO_2 de 40 mm Hg e PO_2 de 100 mm Hg). Cumpre ressaltar que o primeiro gás a atingir os alvéolos na inspiração corresponde àquele deixado no espaço morto pela expiração precedente.

O espaço morto anatômico não se modifica, a não ser que parte do pulmão seja removida ou que uma via respiratória artificial (tubo traqueal ou de traqueostomia) seja inserida, ultrapassando o espaço morto das vias respiratórias superiores. O espaço morto anatômico aumenta durante uma inspiração profunda, após broncodilatação e em presença de doenças que causam hiperinsuflação pulmonar (enfisema).

Normalmente, o volume do espaço morto aproxima-se de 150 mL, podendo chegar a aproximadamente 220 mL ao final da inspiração profunda e a 110 mL ao término da expiração forçada. Multiplicando-se o volume do espaço morto pela frequência, obtém-se a **ventilação do espaço morto**.

ESPAÇO MORTO FISIOLÓGICO

O **espaço morto fisiológico** é, na realidade, a soma do espaço morto anatômico com outros volumes gasosos pulmonares

que não participam da troca de gases. Em indivíduos normais, o volume do espaço morto anatômico e fisiológico é sempre o mesmo. Entretanto, em pacientes com doenças respiratórias, em que há áreas ventiladas, porém não perfundidas, o espaço morto fisiológico é sempre maior do que o anatômico.

VENTILAÇÃO TOTAL E VENTILAÇÃO ALVEOLAR

A **ventilação total** é o volume total de gás expirado por minuto. É obtido multiplicando-se o volume corrente pela frequência respiratória. O volume de ar que entra no pulmão é discretamente maior do que aquele expirado, porque mais oxigênio é inalado do que gás carbônico exalado, porém essa diferença é menor do que 1%.

A **ventilação alveolar** é a quantidade de gás que entra ou sai dos alvéolos por minuto. O O_2 está sendo continuamente removido e o CO_2 continuamente acrescentado ao gás alveolar pelo sangue da circulação pulmonar. Assim, o aporte de O_2 e a remoção de CO_2 são assegurados pela ventilação alveolar.

A frequência respiratória e o volume corrente podem afetar a ventilação alveolar (Figura 31.14). Na figura ob-

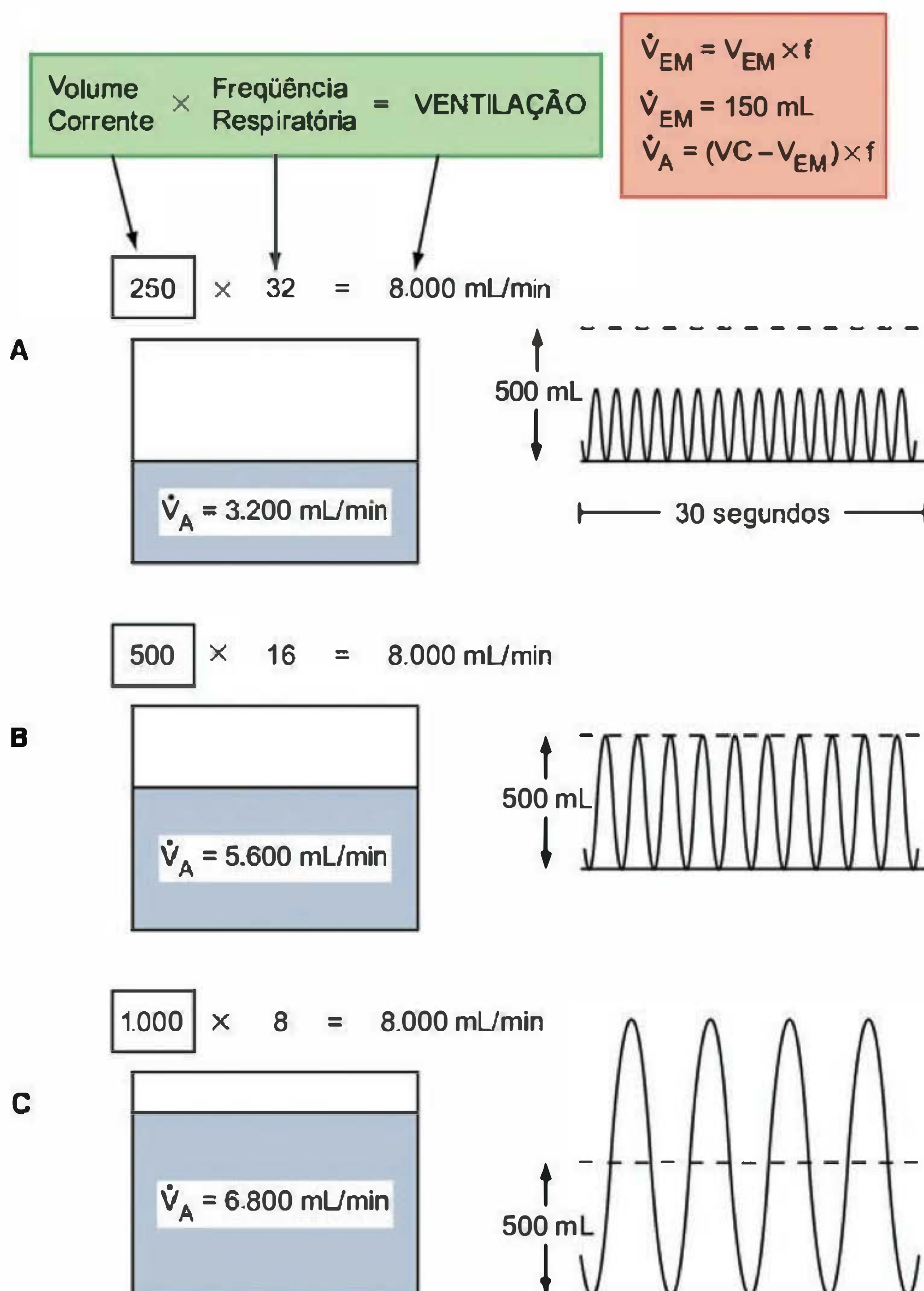


Fig. 31.14 Efeitos do volume corrente e da frequência respiratória sobre a ventilação alveolar. Nos três casos (A, B e C), a ventilação ou volume-minuto (volume corrente \times frequência respiratória) corresponde a 8 litros/minuto. O volume do espaço morto (V_{EM}) é considerado fixo e igual a 150 mL. Em (A), o volume corrente (VC) corresponde a 250 mL e a frequência (f) é de 32 ciclos/minuto (cpm). Assim, a ventilação do espaço morto (\dot{V}_{EM}) corresponde ao produto: $V_{EM} \times f = 4.800 \text{ mL/min}$, ao passo que a ventilação alveolar (\dot{V}_A) é de: $(VC - V_{EM}) \times f = 3.200 \text{ mL/min}$. Em (B), $VC = 500 \text{ mL}$, $f = 16 \text{ cpm}$; $\dot{V}_{EM} = 2.400 \text{ mL/min}$ e $\dot{V}_A = 5.600 \text{ mL/min}$. Em (C), $VC = 1.000 \text{ mL}$, $f = 8 \text{ cpm}$; $\dot{V}_{EM} = 1.200 \text{ mL/min}$ e $\dot{V}_A = 6.800 \text{ mL/min}$. Considerando-se que em (B) está representada a condição normal, se o padrão respiratório fosse o de (A) haveria uma hipoventilação alveolar, ao passo que (C) corresponderia a uma hiperventilação alveolar. (Modificado de Forster II RE, Dubois AB, Briscoe WA, Fisher AB. *The Lung*. 3rd ed. Year Book Medical Publishers, Inc., 1986.)

serva-se que o volume-minuto não é um indicador confiável da ventilação alveolar. Nos três exemplos mostrados, o volume-minuto corresponde a 8 L/min e o volume do espaço morto (VEM) é de 150 mL. No painel B está representada a condição normal. Observe que o volume corrente equivale a 500 mL e a frequência a 16 ciclos por minuto. A ventilação do espaço morto corresponde a $16 \text{ cpm} \times 150 \text{ mL}$, ou seja, 2,4 L/min, e a ventilação alveolar é igual a $(500 \text{ mL} - 150 \text{ mL}) \times 16 \text{ cpm}$, isto é, 5,6 L/min. Já no painel A existe uma hipoventilação alveolar, pois o volume corrente é de 250 mL e a frequência de 32 ciclos por minuto, levando a uma ventilação alveolar de somente 3,2 L/min [= $(250 \text{ mL} - 150 \text{ mL}) \times 32 \text{ cpm}$]. Em contrapartida, no painel C vê-se uma situação de hiperventilação alveolar, com a ventilação alveolar equivalendo a 6,8 L/min (volume corrente = 1.000 mL; frequência = 8 cpm). Em conclusão, nos três casos a ventilação global corresponde a 8 L/min, mas somente no exemplo B a ventilação alveolar é adequada. Devido a

um desequilíbrio entre volume corrente e frequência respiratória, pode-se chegar a uma **hipoventilação** (painel A) ou **hiperventilação alveolar** (painel C). Esse exemplo tem aplicação direta no uso de respiradores artificiais.

LEITURA ADICIONAL

1. Aires MM. *Fisiologia*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
2. Comroe Jr. JH. *Fisiologia da Respiração*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.
3. Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ. *The Lung. Scientific Foundations*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven Publishers, 1997.
4. Macklem PT, Mead J. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing*. Bethesda: American Physiological Society, 1986.
5. West JB. *Respiratory Physiology. The essentials*. 6th ed., Baltimore: Williams and Wilkins, 2000.

MECÂNICA DA RESPIRAÇÃO

Patricia Rieken Macêdo Rocco

Pulmão e ventilação pulmonar**Músculos da respiração**

Inspiração

Diafragma

Músculos intercostais

Músculos escalenos

Músculos acessórios

Expiração

Propriedades elásticas do sistema respiratório

Elasticidade

Complacência

Propriedades elásticas do pulmão**Propriedades elásticas da parede torácica****Propriedades resistivas do sistema respiratório**

Propriedades resistivas do pulmão

Propriedades resistivas da parede torácica

PULMÃO E VENTILAÇÃO PULMONAR

A ventilação pulmonar envolve a movimentação do sistema respiratório, que requer a realização de um trabalho mecânico para vencer forças de oposição: forças elásticas dos tecidos pulmonares e da parede torácica e forças resistivas resultantes do fluxo de gás pelas vias respiratórias e movimentação dos tecidos do pulmão e da parede torácica. As forças inerciais são consideradas desprezíveis durante a ventilação basal.

Além de se estudar o sistema respiratório como um todo, os seus dois componentes — pulmões e parede torácica — devem ser analisados. Como **parede torácica** subentendem-se todas as estruturas que se movem durante o ciclo respiratório, à exceção dos pulmões. Por conseguinte, para fins mecânicos, o abdome faz parte da parede torácica. A decomposição do sistema respiratório em pulmão e parede torácica é fundamental, não só porque suas propriedades mecânicas são distintas, mas também pela existência de doenças capazes de comprometer um e/ou outro, gerando disfunção no sistema respiratório.

Os pulmões são separados da parede torácica pelo **espaço pleural**. Cada pulmão tem acoplado a si a **pleura visceral**, que ao nível dos hilos pulmonares se reflete, recobrando o mediastino, o diafragma e a face interna da caixa torácica (**pleura parietal**). Na capacidade residual funcional o pulmão tende a se retrair, ao passo que a parede torácica tende a se expandir. As duas pleuras não se afastam porque a cavidade pleural é fechada e existe em seu interior uma película líquida que as une, permitindo que deslizem uma sobre a outra, similarmente ao que ocorre quando uma gota de água é colocada entre duas lâminas de vidro. A **pressão intrapleural**, no ponto de equilíbrio elástico do sistema respiratório, é sempre “negativa” (de acordo com a convenção de referir todas as pressões em relação à pressão atmosférica local) e decorre da tendência para a expansão do espaço pleural criada pelas forças opostas de retração pulmonar e expansão da parede. Quando uma das superfícies pleurais se rompe, haverá comunicação do espaço pleural com o meio (tanto via superfície corporal quanto através da árvore traqueobrônquica), o ar será aspirado para dentro da cavidade pleural pela pressão subatmosférica e os pulmões irão se separar da parede torácica, ambos seguindo suas tendên-

Quadro 32.1 Caso clínico

Jovem de 20 anos apresenta trauma torácico com fratura de costela à esquerda. A paciente apresenta dor torácica e taquipnéia (aumento da frequência respiratória). Ao exame, a traquéia está deslocada para a direita e não se ouve nenhum ruído no tórax à esquerda.

A pressão intrapleural é subatmosférica em função das forças contráteis de retração elástica do pulmão e de expansão da parede torácica. Com a fratura da costela, o pulmão foi lacerado, o ar entrou no espaço pleural, gerando pneumotórax. Entretanto, o ar não consegue sair na expiração. Logo, esse tórax precisa ser drenado, para que o ar saia e o pulmão se expanda, permitindo a troca gasosa.

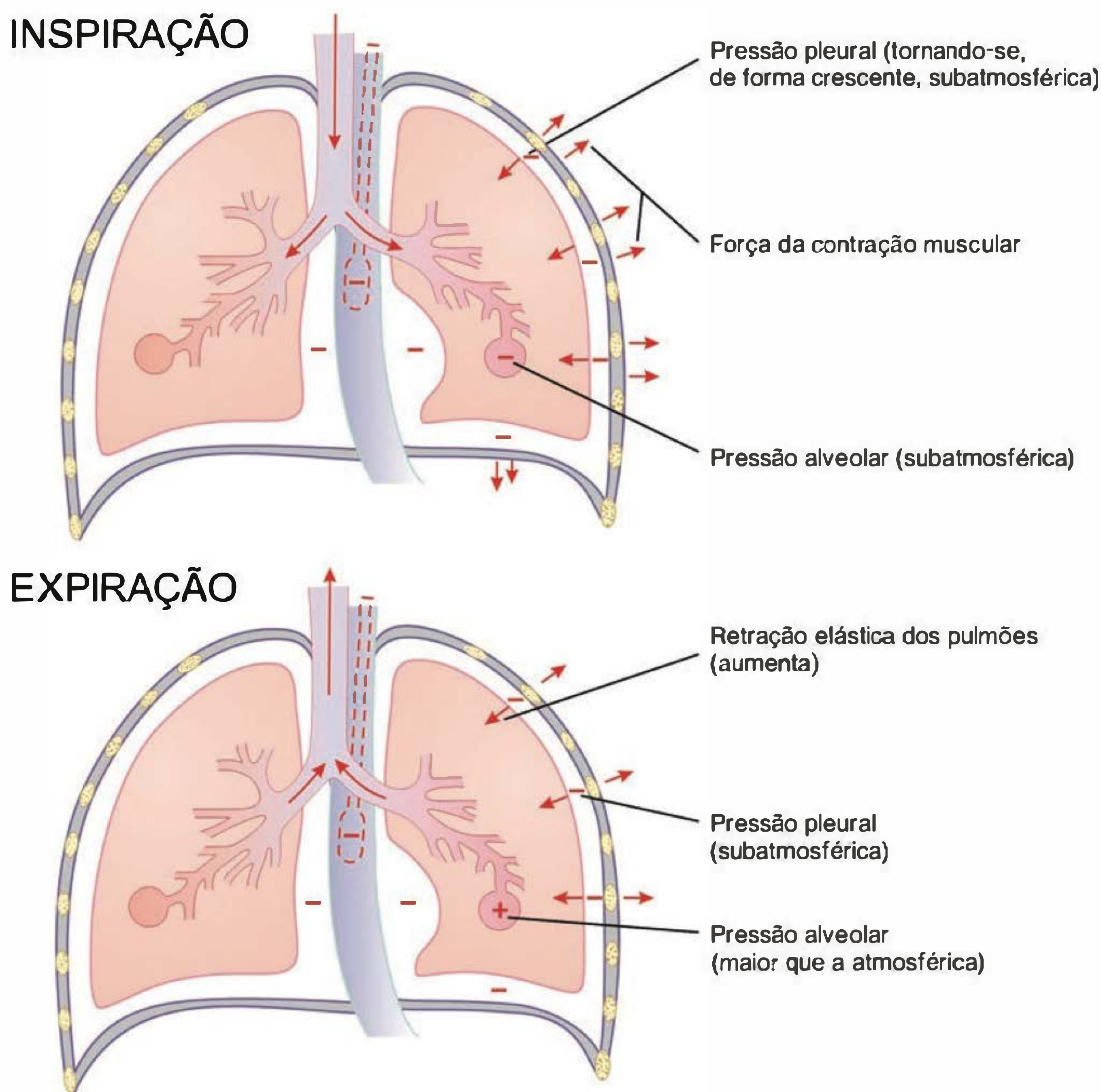


Fig. 32.1 Gradientes de pressões envolvidos na inspiração e expiração. Durante a inspiração, a contração dos músculos inspiratórios faz com que a pressão intrapleural fique mais negativa. Os alvéolos se distendem, a pressão alveolar fica abaixo da atmosférica (ou subatmosférica), fazendo com que o ar entre em direção aos alvéolos. Ao final da expiração, os músculos respiratórios estão relaxados. A pressão de retração elástica do pulmão está em equilíbrio com a pressão de expansão da parede torácica. A pressão intrapleural é negativa e a pressão alveolar é igual a zero. Como a pressão alveolar é igual à atmosférica, não há fluxo de ar.

cias elásticas, isto é, a parede torácica tenderá à expansão e o pulmão à retração. A essa condição denomina-se **pneumotórax** (Quadro 32.1).

Durante a inspiração basal a contração dos músculos inspiratórios expande a caixa torácica e a pleura parietal traciona a visceral. Conseqüentemente, a pressão intrapleural torna-se mais negativa do que no repouso (Figura 32.1). Na expiração, ela retorna a seu valor de repouso. Embora a pressão intrapleural normalmente seja negativa em todo o ciclo respiratório, há condições em que ela pode assumir valores positivos: tosse, defecação, espirro etc. Nesses casos, a pleura parietal é empurrada de encontro à visceral, diminuindo o volume pulmonar. A pressão intrapleural ainda pode ser positiva durante a ventilação artificial dos pulmões. Nesse caso, o ar é impulsionado sob pressão para o interior do sistema respiratório, empurrando o folheto pleural visceral de encontro ao parietal.

A pressão intrapleural não deve ser confundida com a **pressão alveolar** (Figura 32.2). Durante a inspiração espontânea, a pressão alveolar é subatmosférica, ao passo que se torna supra-atmosférica na expiração. Ao final da inspiração e da expiração, o fluxo aéreo é nulo e a pressão alveolar se iguala à pressão atmosférica. A pressão alveolar varia entre +2 e -2 cmH₂O, durante a ventilação basal. Para que o ar entre e saia do sistema respiratório, é necessário um gradiente de pressão entre o meio ambiente e a pressão alveolar (Quadro 32.2).

Em resumo, durante a inspiração, os músculos inspiratórios se contraem, a parede torácica se expande, o volume torácico aumenta, a pressão intrapleural (Ppl) torna-se mais negativa, a pressão alveolar (Palv) torna-se subatmosférica em relação à pressão na abertura externa das vias respiratórias (Pao) e o fluxo de ar vai para os alvéolos (Figuras 32.2 e 32.3). A inspiração é seguida imediatamente pela expiração, os músculos inspiratórios se relaxam de forma lenta e

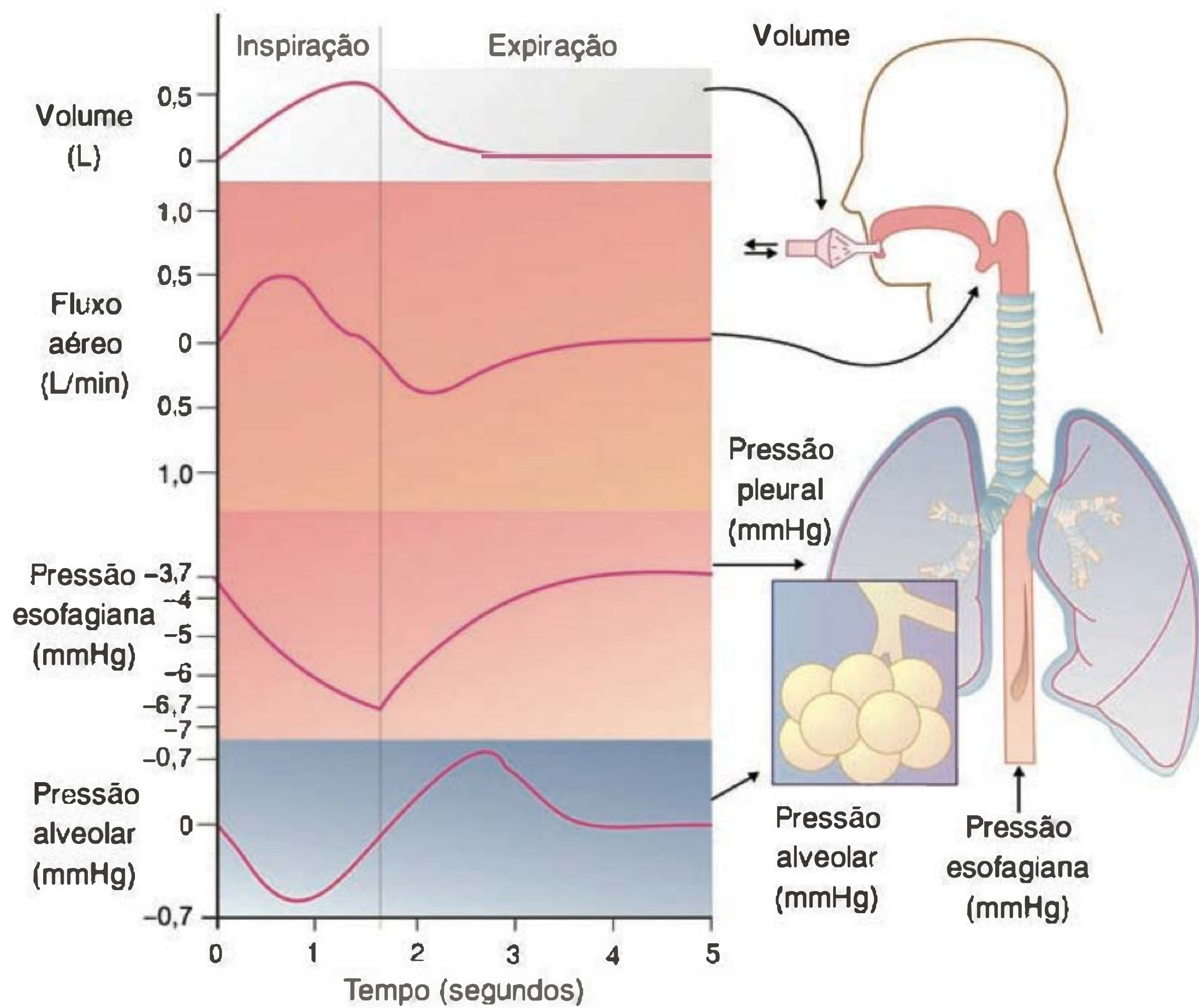


Fig. 32.2 Curvas de volume, fluxo, pressões esofágiana e alveolar durante inspiração e expiração. (Modificado de Berne RM, Levy MN. *Principles of physiology*. 2nd ed., St. Louis, Mosby, 1996.)

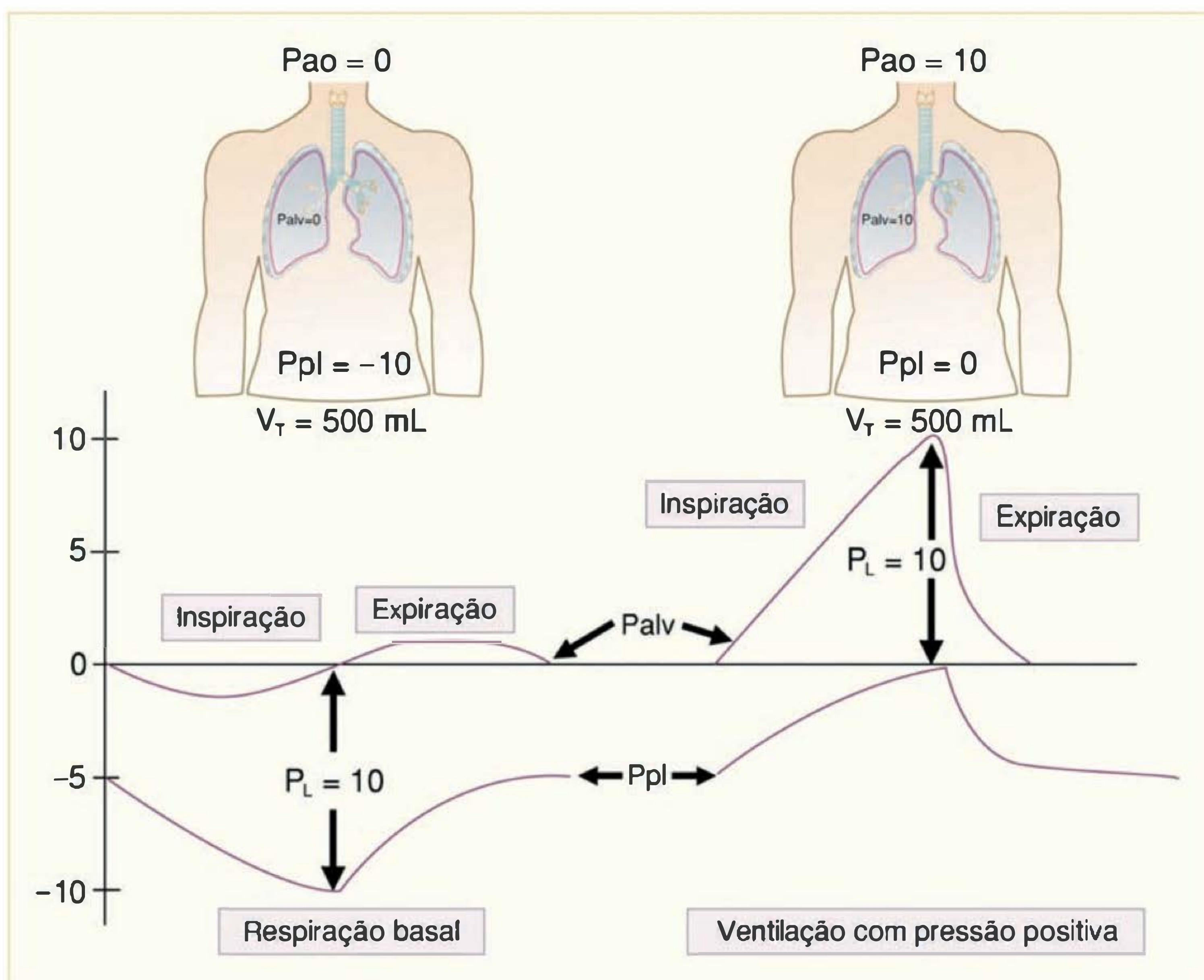


Fig. 32.3 Pressões alveolar (Palv) e intrapleural (Ppl) na ventilação espontânea (respiração basal) e na ventilação com pressão positiva. Pressão transpulmonar (P_L) = $Palv - Ppl$; Pao = pressão na abertura externa da via respiratória; V_T = volume corrente.

Quadro 32.2 Pressão alveolar

Faça uma inspiração profunda. Ao final da inspiração, imediatamente antes da expiração, qual é o valor da pressão dentro do alvéolo? Agora expire e retorne aos valores de repouso. Qual é o valor da pressão alveolar?

Ao final da inspiração máxima, a pressão alveolar é igual a zero, assumindo que a glote esteja aberta. Isso é verdade, porque as pressões alveolar e atmosférica são iguais, já que não há fluxo de ar. Ao final da expiração, a pressão alveolar também será igual a zero.

Quadro 32.3 Caso clínico

Um indivíduo é anestesiado e colocado em um respirador artificial [ventilação com pressão positiva (VPP)]. O que você espera que ocorra com as pressões alveolar e intrapleural?

Durante a ventilação com pressão positiva, a pressão na boca é maior do que a atmosférica, favorecendo a entrada de ar no alvéolo durante a inspiração. Isso é o oposto do que ocorre na ventilação espontânea, em que a pressão alveolar é menor do que a pressão na boca. Na VPP, a pressão alveolar é transmitida para a intrapleural, fazendo com que ela fique menos negativa. Por outro lado, na inspiração espontânea, a pressão intrapleural fica mais negativa. Entretanto, a pressão transpulmonar aumenta tanto na ventilação com pressão positiva como na inspiração espontânea (Figura 32.3).

gradual, o volume torácico diminui, a pressão intrapleural fica menos negativa, a retração do pulmão faz com que a pressão alveolar fique maior do que a pressão na abertura externa das vias respiratórias e há expulsão do gás. A expiração normalmente apresenta uma duração que corresponde a 1,3 a 1,4 vez a da inspiração. A expiração segue-se, normalmente, sem pausa, a outro ciclo respiratório.

MÚSCULOS DA RESPIRAÇÃO

Os músculos respiratórios são músculos esqueléticos estriados que apresentam maior resistência à fadiga, fluxo sanguíneo elevado, maior capacidade oxidativa e densidade capilar.

Inspiração**DIAFRAGMA**

O **diafragma** é o principal músculo da inspiração. É um septo músculo-fibrinoso, que separa a cavidade torácica da abdominal. No final da expiração, o diafragma apresenta a forma de cúpula voltada cranialmente, que se deve à tendência do pulmão a se retrair, elevando a parte central do músculo. A cúpula diafragmática é representada pelo tendão central e a porção cilíndrica corresponde ao músculo inserido na borda interna das costelas, também chamada de zona de aposição do diafragma (Figura 32.4). O diafragma é innervado pelos nervos frênicos direito e

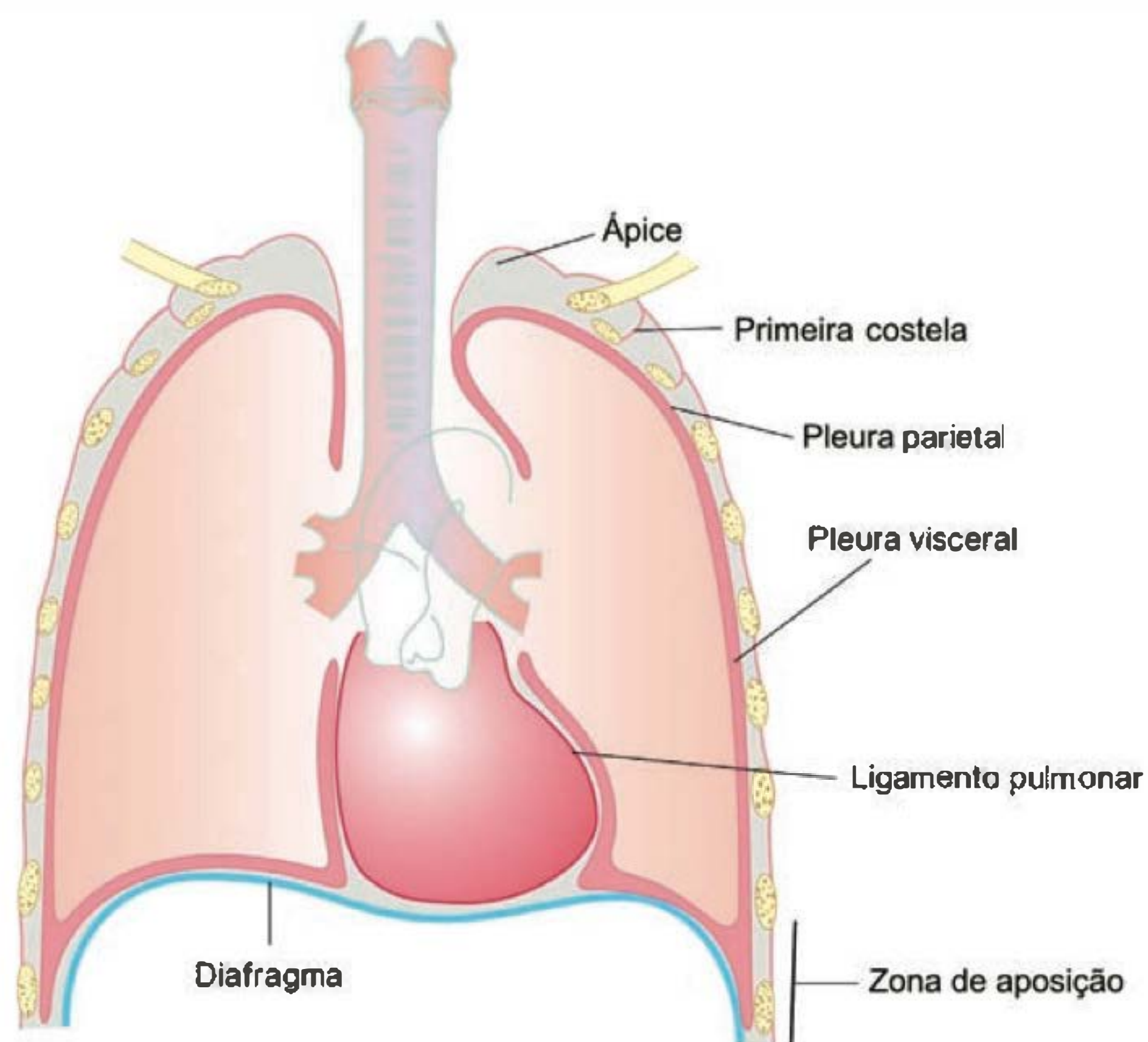


Fig. 32.4 Representação da anatomia do diafragma. Note a inserção do diafragma nas costelas (zona de aposição).

esquerdo, originados nos segmentos cervicais 3, 4 e 5, e é irrigado pelas artérias mamária interna, intercostal, frênica inferior e superior. A contração do tórax produz expansão de volume do tórax, aumentando-o nas dimensões céfalo-caudal, ântero-posterior e látero-lateral. Durante a inspiração, as fibras musculares do diafragma se contraem puxando o tendão central para baixo, comprimindo o conteúdo abdominal para baixo e para a frente e aumentando, por conseguinte, o diâmetro céfalo-caudal do tórax. Além disso, as margens das costelas são levantadas para cima e para fora, ocasionando o aumento do diâmetro ântero-posterior e látero-lateral torácico (Figura 32.5). O diafragma se move cerca de 1 cm na respiração de repouso. Entretanto, na inspiração e expiração forçadas, a excursão total pode ser maior que 10 cm. Quando o diafragma é paralisado, ele se move para cima, ao invés de descer durante a inspiração (**movimento paradoxal**). Tal fato decorre da diminuição da pressão intratorácica, puxando o diafragma para cima.

MÚSCULOS INTERCOSTAIS

Os **intercostais paraesternais** são músculos primários da inspiração, localizam-se entre as costelas, inserem-se no esterno e, quando se contraem, elevam o gradil costal superior. Os músculos intercostais são innervados pelos nervos intercostais que emergem do primeiro ao décimo primeiro segmentos torácicos da medula espinal.

MÚSCULOS ESCALENOS

Os **músculos escalenos** (anterior, médio e posterior) se originam nos processos transversos das cinco vértebras cervicais inferiores e se inserem na porção superior das primeiras e segundas costelas bilateralmente. A contração

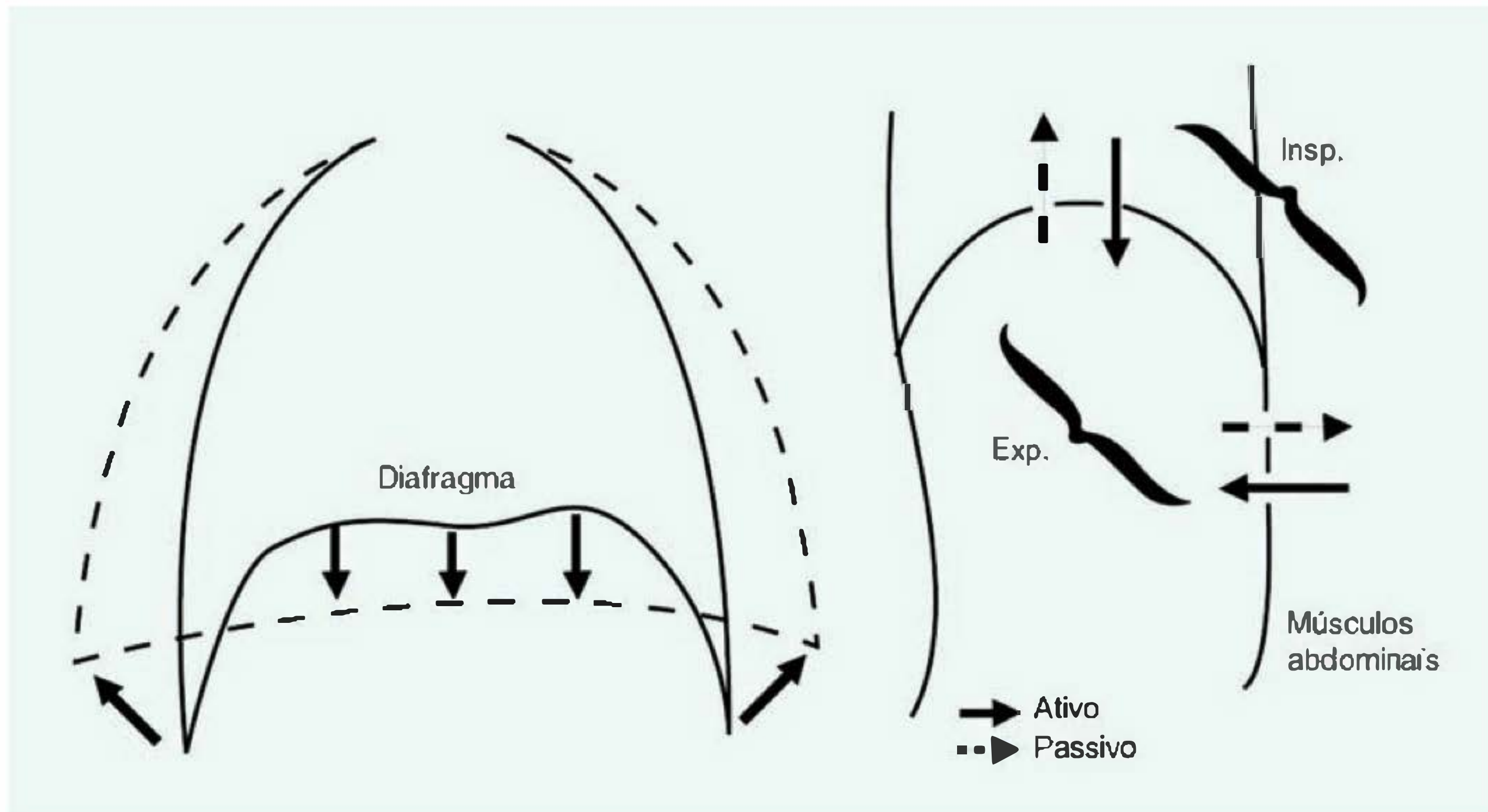


Fig. 32.5 Representação esquemática da contração do diafragma. Durante a inspiração (Insp.), o diafragma se contrai e empurra o conteúdo abdominal para baixo e para fora e o gradil costal para a frente, aumentando o volume torácico. A expiração (Exp.) ocorre de forma passiva.

do músculo escaleno eleva o esterno e as duas primeiras costelas, acarretando expansão para cima e para fora do gradil costal superior. Anteriormente considerado como músculo acessório da respiração, estudos eletromiográficos mostram que esses músculos são sempre ativos na inspiração basal. A atividade dos músculos escalenos começa no início da inspiração, juntamente com o diafragma e o intercostal paraesternal, e atingem sua atividade máxima no final da inspiração.

MÚSCULOS ACESSÓRIOS

Os músculos acessórios são recrutados quando a demanda ventilatória excede a capacidade dos músculos respiratórios primários da inspiração ou quando houver disfunção de algum deles. Um importante músculo acessório da inspiração é o **esternocleidomastóideo**, que se origina no manúbrio do esterno e se insere no processo mastóide. Uma vez contraído, o esternocleidomastóideo eleva o esterno e expande o gradil costal superior. Ele é innervado principalmente pelo 11º par craniano e por alguns nervos da coluna cervical superior, funcionando mesmo em lesões cervicais altas. Este músculo é o primário da inspiração em tetraplégicos com lesão em C1-C2. Em pessoas normais, este músculo é ativo em condições de hiperventilação (exercício) e altos volumes pulmonares (recrutado após a inspiração de três quartos da capacidade vital). O trapézio, o grande dorsal, o peitoral maior e o elevador da espinha são outros músculos acessórios da inspiração. Tetraplégicos com lesão alta também apresentam participação de vários músculos do pescoço (platisma, mio-hióide, esterno-hióide) na inspiração, elevando o esterno e expandindo a porção superior do gradil costal. Os músculos abdominais também podem funcionar como músculos acessórios da inspiração durante hiperventilação, exercício e na paralisia diafragmática.

Quadro 32.4 Caso clínico

Um indivíduo de 30 anos cai do cavalo e apresenta fratura das terceira a quinta vértebras cervicais, com lesão da medula. Que problemas respiratórios esse indivíduo apresentará?

O diafragma é innervado pelo nervo frênico, que tem origem na porção da medula que foi lesada. Conseqüentemente, o nervo frênico não mais estimulará o diafragma a contrair. Além disso, uma lesão de medula ao nível de C3-C5 implica falência de vários outros músculos respiratórios, como os intercostais paraesternais. Logo, o único músculo primário da inspiração que estará contraindo é o escaleno. Entretanto, o volume mobilizado por esse paciente a cada ciclo respiratório será muito pequeno, acarretando colapso alveolar. Além disso, os músculos expiratórios (abdominais) também não estarão funcionando; logo, a tosse não será efetiva, contribuindo para a retenção de secreção pulmonar e maior chance de evoluir com pneumonia. Nessa situação, o paciente necessitará de um tubo traqueal e ventilação artificial.

Expiração

A expiração é comumente passiva durante a respiração basal. Durante a contração ativa dos músculos inspiratórios, os tecidos elásticos dos pulmões e da parede torácica se distendem, com conseqüente armazenamento de energia potencial nesses tecidos. A retração dos tecidos distendidos e a liberação de energia armazenada promovem a expiração. Esse processo é lentificado e suavizado pela desativação lenta e gradual dos músculos inspiratórios previamente contraídos. Os músculos expiratórios contraem-se ativamente durante exercício, na obstrução moderada a grave das vias respiratórias e na fadiga.

PROPRIEDADES ELÁSTICAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Elasticidade

A **elasticidade** é uma propriedade física da matéria que permite ao corpo retornar à sua forma original após ter sido deformado por uma força sobre ele aplicada. Um corpo perfeitamente elástico, como uma mola, obedecerá à lei de Hooke, isto é, a variação de comprimento (ou volume) é diretamente proporcional à força (ou pressão) aplicada, até que se alcance o limite elástico.

Complacência

Os tecidos dos pulmões e do tórax são constituídos por fibras elásticas, cartilagens, células epiteliais e endoteliais, glândulas, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos que possuem propriedades elásticas e podem obedecer à lei de Hooke, de modo que, quanto mais intensa a pressão gerada pelos músculos inspiratórios, maior o volume de ar inspirado. Quando essa força cessa, os tecidos se retraem para sua posição original. A inclinação da curva volume-pressão ou a relação entre a variação do volume gasoso mobilizado (ΔV) e a pressão motriz necessária para mantê-lo insuflado é conhecida por **complacência** do sistema respiratório (CSR). $CSR = \Delta V(L) / \Delta P(\text{cmH}_2\text{O})$. Quanto maior a CSR, mais distensível será o tecido; quanto menor, mais rígido ele será.

PROPRIEDADES ELÁSTICAS DO PULMÃO

Existem dois fatores responsáveis pelo comportamento elástico do pulmão: a matriz extracelular pulmonar e a tensão superficial do líquido que recobre a zona de trocas gasosas.

Todas as estruturas do pulmão (vasos, bronquíolos e alvéolos) encontram-se interligadas pela trama de tecido conjuntivo pulmonar, de forma que, durante a inspiração, todos esses componentes se dilatam (Figura 32.6). Esse fenômeno é denominado **interdependência** e contribui para manter todos os alvéolos abertos, já que, quando um alvéolo colapsa, ocorre estiramento das fibras elásticas e colágenas dos alvéolos adjacentes, tracionando suas paredes e impedindo o colapso. A **interdependência** não ocorre somente entre as áreas adjacentes do parênquima pulmonar, mas também entre o parênquima, seus vasos sanguíneos e as vias respiratórias (Figura 32.7).

A **tensão superficial** é uma força de atração entre átomos ou moléculas na superfície de um líquido (Figura 32.8). Em um recipiente cheio de água, as forças intermoleculares que atuam sobre uma molécula de líquido (água) em A serão iguais em todas as direções; forças moleculares atraem para baixo, para a esquerda, para a direita e para cima. Entretanto, a molécula de água em B, situada na superfície do líquido em contato com o ar, não sofre atração de forças iguais em todas as direções. As moléculas de água se atraem mais para o interior do líquido do que para a fase gasosa e, como resultado desse desequilíbrio

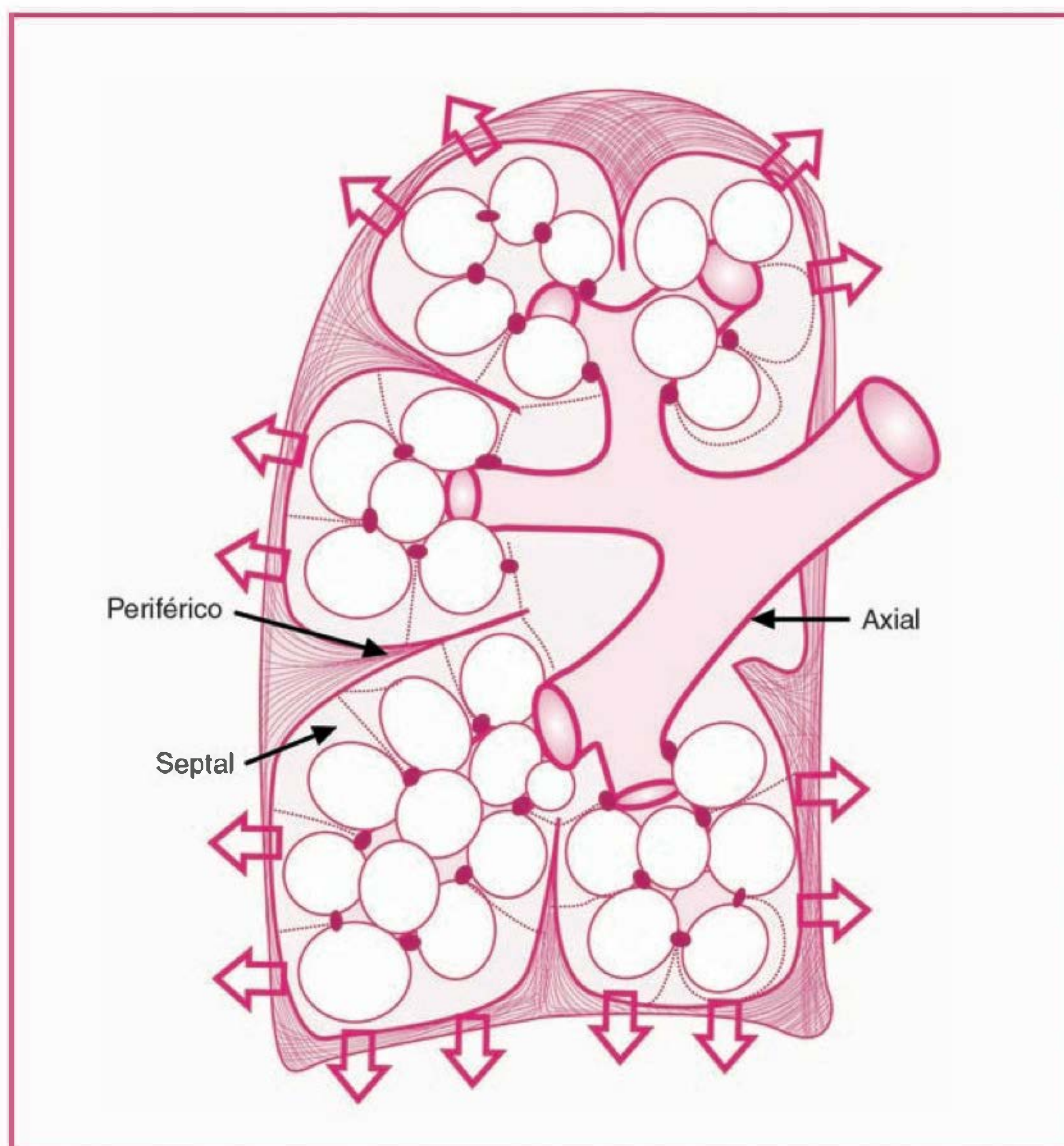


Fig. 32.6 Representação esquemática da matriz extracelular pulmonar.

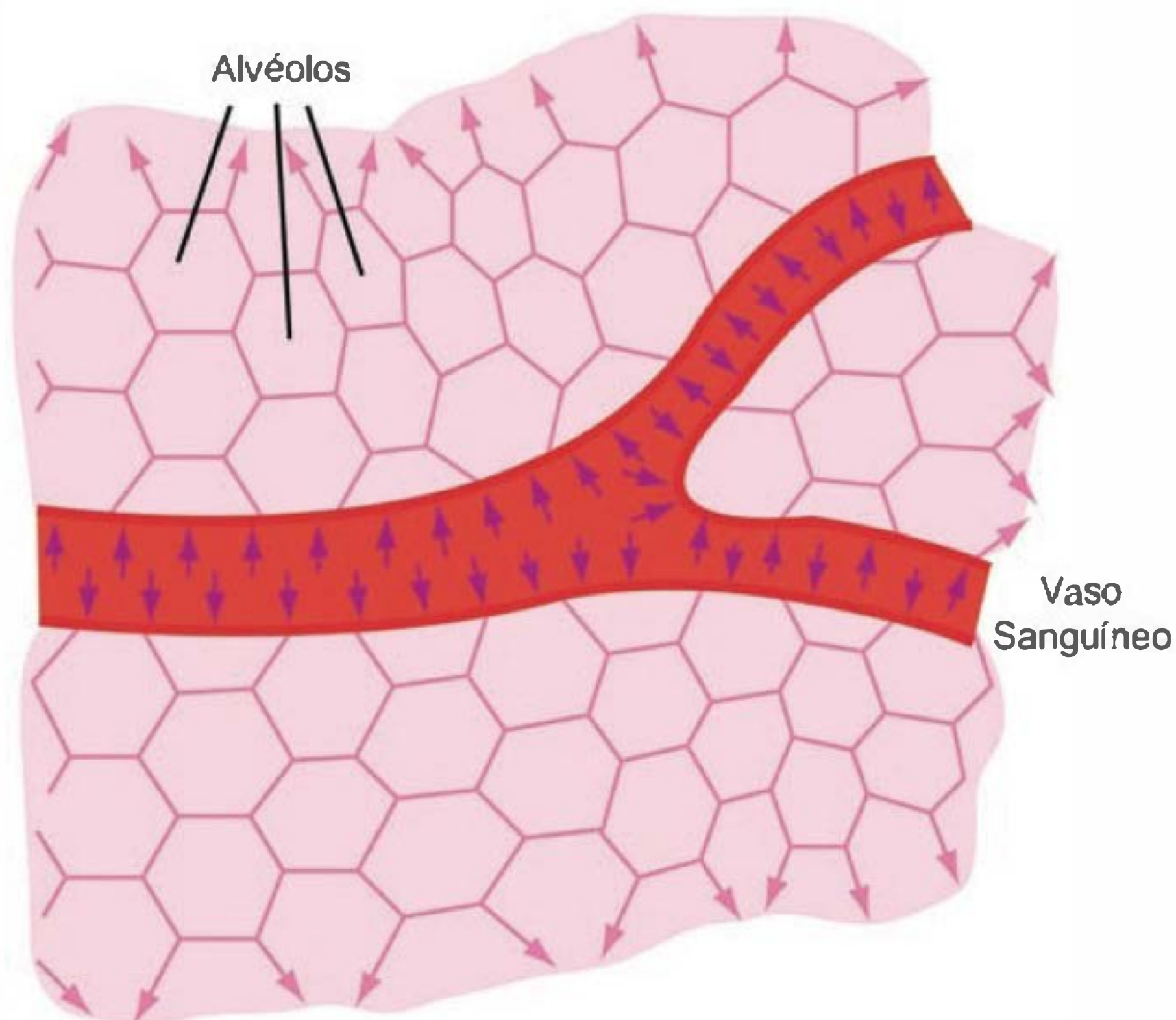


Fig. 32.7 Fenômeno de interdependência. Durante a inspiração a parede torácica se expande, puxando consigo a pleura visceral e todas as estruturas pulmonares, como indicado pelas setas, provocando a abertura de todas as estruturas, inclusive os vasos sanguíneos.

entre forças intermoleculares, a superfície diminui até atingir a menor área possível. A força resultante na superfície recebe o nome de tensão superficial. A unidade da tensão superficial é a força aplicada por unidade de comprimento (dyn/cm). Em C adiciona-se um detergente, o **surfactante**, que apresenta uma terminação polar e outra não-polar. A terminação polar é atraída pelas moléculas de água e a não-polar interrompe a atração polar de outras moléculas de água, reduzindo a tensão superficial.

Para calcular a tensão superficial exercida pelos pulmões pode-se utilizar a **lei de Laplace**, onde P (pressão de ar no interior do alvéolo) se relaciona com o raio (R) e com a tensão superficial (T) da seguinte forma: $P = 4T/R$, onde o número "4" representa duas interfaces ar-líquido (interna e externa). Entretanto, quando somente uma superfície está envolvida, como num alvéolo esférico revestido de líquido na sua face interna, o numerador tem o número "2" em lugar de "4". Considerando-se dois alvéolos de diferentes tamanhos

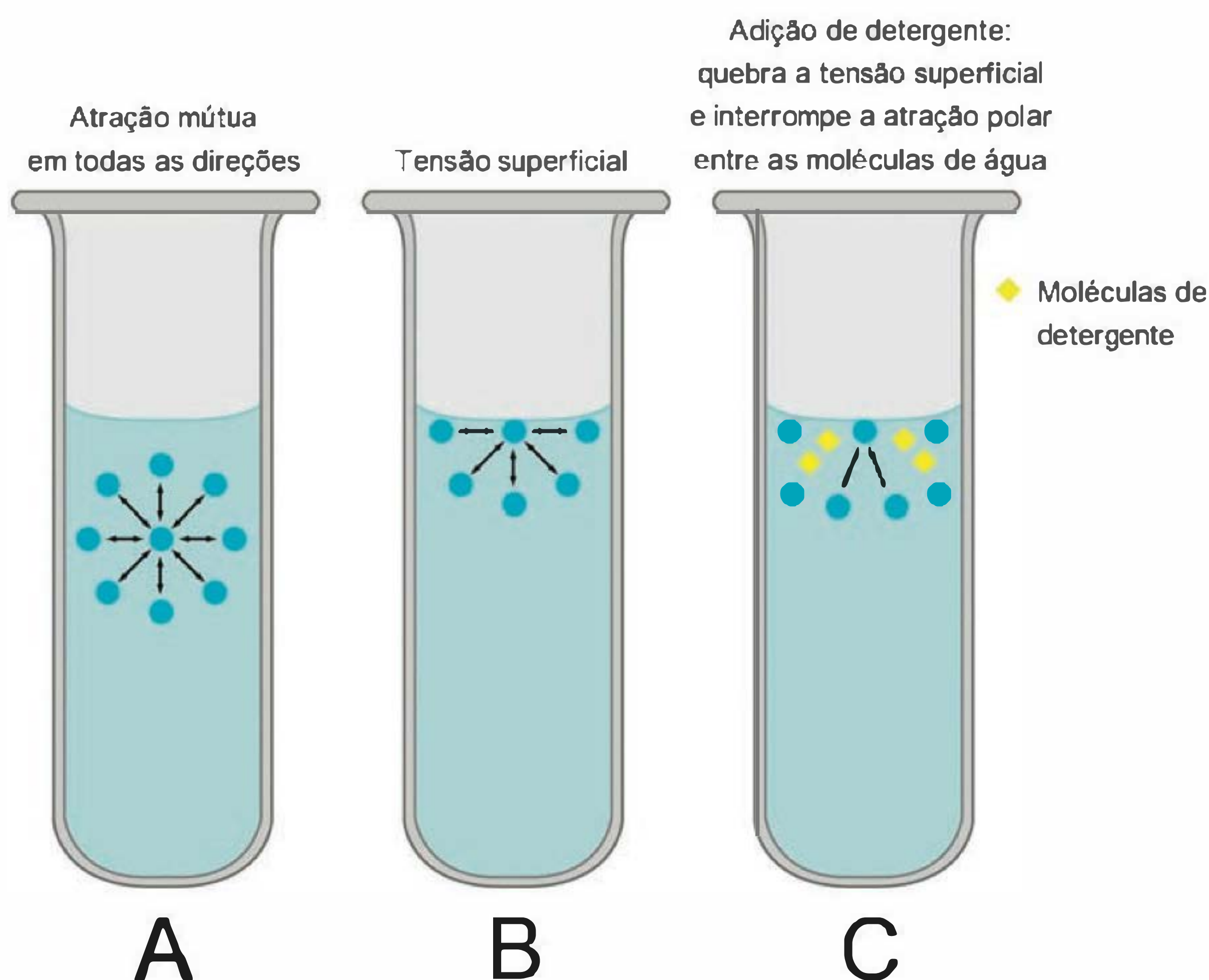


Fig. 32.8 Efeito do detergente na tensão superficial. Círculos vazios, moléculas de água. Losangos: moléculas de detergentes. (Modificado de Leef AR, Schumacker, PT. *Respiratory physiology. Basics and applications*, 1993.)

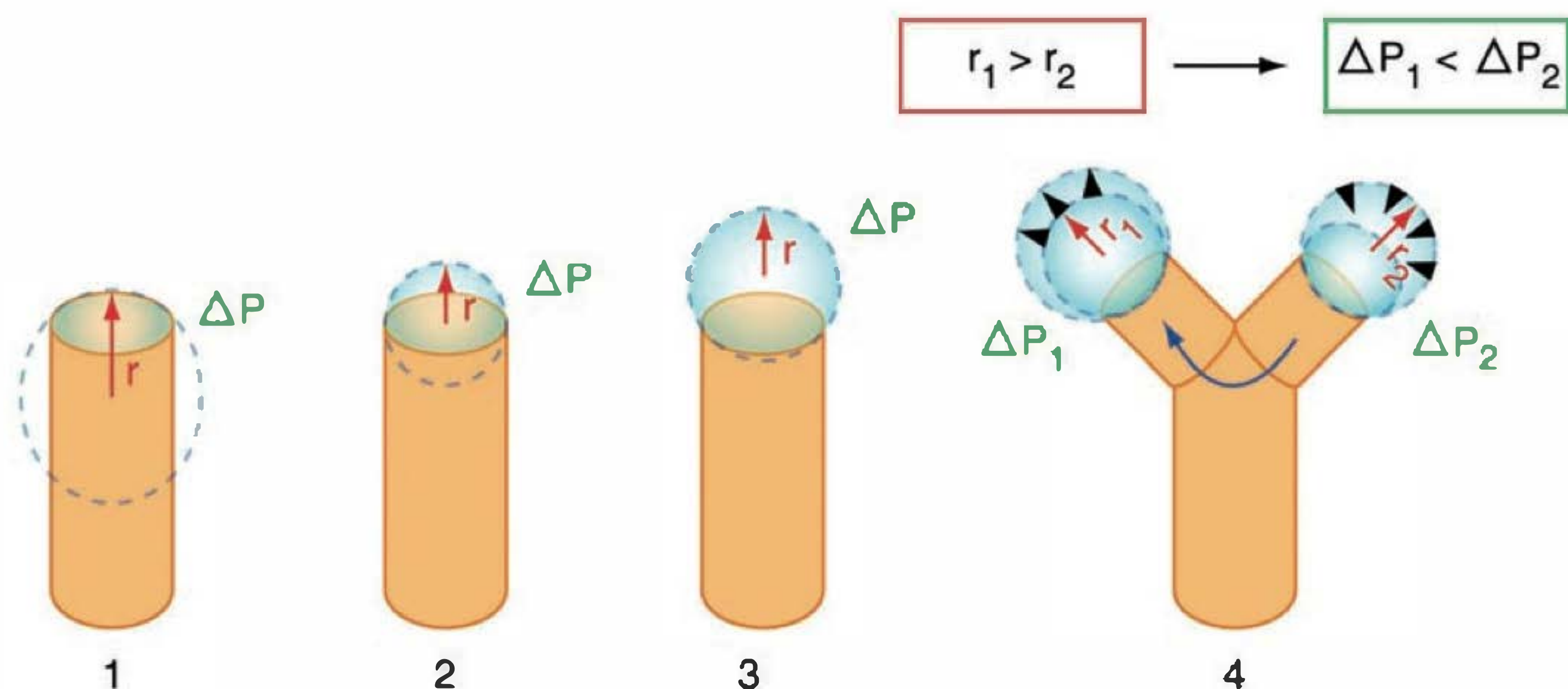


Fig. 32.9 Representação esquemática da lei de Laplace. Note que, se a tensão for constante em alvéolos de diferentes diâmetros, o alvéolo menor apresentaria maior pressão e tenderia a se esvaziar no maior. r = raio; ΔP = gradiente de pressão.

conectados através de uma via respiratória comum, e com tensão superficial semelhante em ambos alvéolos, pode-se depreender, com base na lei de Laplace, que a pressão nos alvéolos menores seria maior do que nos alvéolos maiores (Figura 32.9). Conseqüentemente, os alvéolos menores se esvaziariam nos maiores e haveria alvéolos colapsados e ductos alveolares hiperinsuflados. Contudo, isso não ocorre nos pulmões normais, já que o surfactante reduz a tensão superficial em maior grau nos alvéolos menores do que nos maiores. Para explicar tal fato, é necessário entender que a quantidade de moléculas de surfactante é similar nos alvéolos de grandes e pequenos raios; porém, quando o volume alveolar aumenta, a superfície se expande e as moléculas se separam. Por outro lado, em alvéolos menores, as moléculas de surfactante estão mais próximas umas das outras, reduzindo mais a tensão superficial. O surfactante pulmonar e os elementos elásticos dos tecidos agem em conjunto, assegurando a estabilidade alveolar e reduzindo o colapso dos pequenos alvéolos durante a expiração. Logo, podem coexistir 300 milhões de alvéolos de diferentes tamanhos, mas com a mesma pressão em seu interior. Uma outra função do surfactante pulmonar, freqüentemente esquecida, é a manutenção do equilíbrio dos fluidos através da membrana capilar, colaborando para evitar o edema intersticial. Se aumentasse muito a tensão superficial na parede dos alvéolos, eles tenderiam a se fechar, aumentando a tração sobre o interstício, onde correm os vasos. Esse fato levaria a um aumento do diâmetro dos vasos e facilitaria a filtração pela diminuição da pressão intersticial. Dessa forma, estaria aumentada a passagem de líquido do interior dos vasos para o interstício.

O surfactante pulmonar é secretado pelos **pneumócitos tipo II**. Tais células se localizam nos alvéolos, armazenam surfactante em corpos lamelares osmofílicos e secretam seu conteúdo no lúmen alveolar através de um processo de exocitose. Os fosfolípidos são os principais componentes do surfactante, sendo os principais constituintes a dipalmitoilfosfatidilcolina (40%), a fosfatidilcolina monoenoica (25%) e o fosfatidilglicerol (10%). A função biológica e a atividade de superfície do surfactante são atribuídas aos fosfolípidos, especialmente à fosfatidilcolina.

O surfactante está em constante estado de renovação. Algumas moléculas deixam a superfície da película, enquanto se acrescentam outras, recentemente sintetizadas. Isso significa que, uma vez formado, o surfactante deve ser retirado do local de formação e colocado onde vai atuar, devendo ser a taxa de formação e transporte normalmente igual à de perda pela superfície.

A perda de surfactante leva à redução da complacência pulmonar, áreas de atelectasia (colapso alveolar) e alvéolos cheios de líquido (Quadro 32.5).

O papel do surfactante foi inicialmente visto em experimento no qual se insuflavam os pulmões de gatos com ar ou com solução salina. Ao se construir uma curva volume-pressão, observou-se que o pulmão insuflado com ar necessitava de pressão maior para atingir um determinado volume do que aquele insuflado com salina. O pulmão insuflado com líquido não tem interface ar-líquido. Logo, a tensão superficial desaparece e a complacência passa a ser maior do que a daquele preenchido com ar. Quando o pulmão é insuflado com ar, observa-se a histerese pulmonar, que representa a diferença entre os ramos inspiratório e expiratório (o volume pulmonar para uma determinada pressão é maior na expiração do que na inspiração). Entretanto, em presença de salina, a histerese é praticamente desprezível. Conseqüentemente, a histerese pulmonar deve-se, em quase sua totalidade, à tensão superficial da interface ar-líquido.

Quadro 32.5 Caso clínico

Bebê nasce com 25 semanas de idade gestacional (premature) e evolui com falência respiratória aguda.

Discussão: Na síndrome do desconforto respiratório do recém-nato, o pulmão está prematuro e, por isso, produz quantidades inadequadas de surfactante. O surfactante é secretado na fase tardia da gestação pelo pneumócito tipo II. Logo, a redução na quantidade de surfactante resulta em colapso alveolar, alvéolos cheios de líquido e conseqüente diminuição da complacência pulmonar.

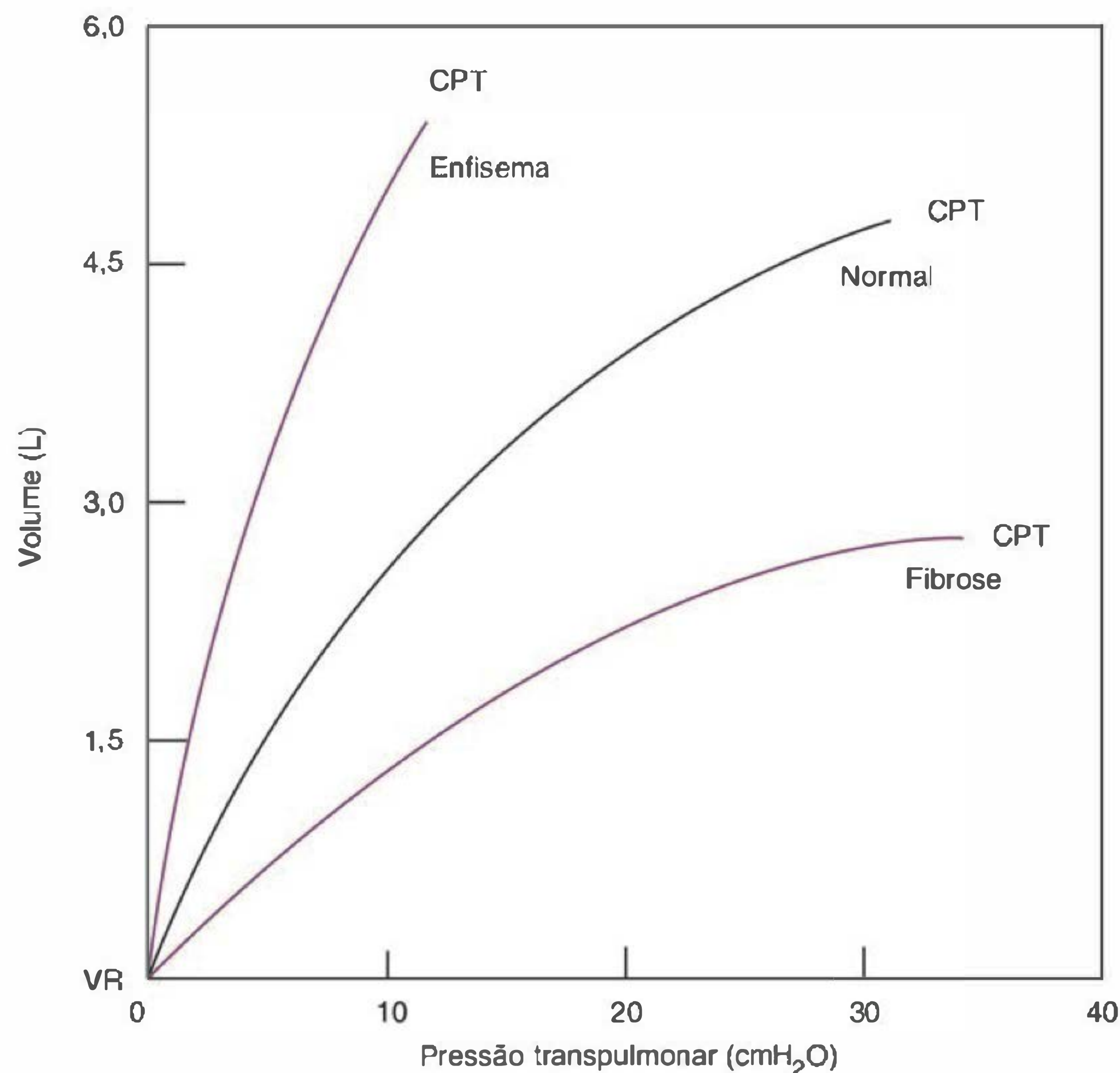


Fig. 32.10 Curvas volume-pressão em indivíduos adultos da mesma idade, sexo e altura com pulmões normais, enfisema e fibrose pulmonar. CPT = capacidade pulmonar total; VR = volume residual.

Para analisar as propriedades elásticas do pulmão utiliza-se a medida da complacência pulmonar que é obtida dividindo-se a variação de volume do pulmão pela pressão transpulmonar [diferença entre a pressão na abertura das vias respiratórias (P_{ao}) e a pressão intrapleural (P_{pl}) (ou esofágica, P_{es})]. A complacência do pulmão de um humano adulto é de aproximadamente 200 mL/cmH₂O.

A complacência pulmonar geralmente aumenta com a idade e no enfisema. O enfisema é uma doença caracterizada pela destruição do parênquima pulmonar, acarretando diminuição da retração elástica do pulmão. Consequentemente, pequenas mudanças na pressão transpulmonar originam grandes mudanças no volume. Já na fibrose pulmonar, para gerar um mesmo volume, é necessário maior pressão do que aquela necessária no paciente normal e com enfisema pulmonar. Logo, o paciente com fibrose apresenta uma complacência menor do que o enfisematoso e o normal (Figura 32.10). Pneumotórax, edema alveolar e colapso alveolar também acarretam redução da complacência pulmonar.

PROPRIEDADES ELÁSTICAS DA PAREDE TORÁCICA

A parede torácica é constituída pelo tórax, diafragma, parede abdominal e mediastino. Assim como o pulmão, a parede torácica também exhibe propriedades elásticas próprias. Para o cálculo da complacência da parede torácica, utiliza-se a pressão transtorácica, ou seja, a diferença entre

a pressão intrapleural e a pressão ao redor do tórax, em geral a pressão barométrica.

A maneira mais conveniente para estimar a pressão intrapleural é através da medida da pressão esofágica. A variação de pressão esofágica é um índice aceitável da variação de pressão intrapleural, porque o esôfago localiza-se no tórax, entre os pulmões e a parede torácica, é um tubo de paredes delgadas, com baixa tonicidade e apresenta pouca resistência à transmissão das variações da pressão intratorácica (exceto durante a deglutição e a ocorrência de ondas peristálticas, que são facilmente identificáveis).

A determinação da complacência da parede torácica é importante, já que diversas doenças como cifoescoliose (deformidade da caixa torácica caracterizada por curvatura anormal da coluna vertebral), anquilose vertebral (perda total da mobilidade articular ativa e passiva por fusão dos ossos que formam a articulação), obesidade, mamas extremamente volumosas e distúrbios abdominais acompanhados de elevação do diafragma podem alterá-la. Logo, a complacência do sistema respiratório pode estar alterada, seja por seu componente pulmonar ou de parede torácica. Daí resulta a importância de estudá-los individualmente.

PROPRIEDADES RESISTIVAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A resistência do sistema respiratório ao fluxo de ar pode ser subdividida em seus componentes pulmonar e de parede torácica.

Propriedades resistivas do pulmão

A resistência pulmonar pode ser subdividida em dois componentes: vias respiratórias e tecido.

A **resistência das vias respiratórias** depende do padrão de fluxo aéreo no interior dos pulmões. Define-se resistência como a razão entre a diferença de pressão necessária para levar o ar do ambiente até os alvéolos e o fluxo aéreo ($R = \Delta P / \dot{V}$). Já que o ar é um fluido, os conceitos da mecânica dos fluidos podem ser diretamente aplicados à resistência das vias respiratórias.

Em um tubo reto, quando o fluxo é **laminar**, o ar flui paralelamente às paredes do tubo durante todo o trajeto. À medida que o ar entra no tubo, as moléculas próximas à parede se aderem à mesma e, conseqüentemente, não se movem. No centro do tubo, a velocidade é máxima, aproximadamente uniforme e as forças viscosas são desprezíveis. Essa variação de velocidade através do diâmetro do tubo é conhecida como “perfil de velocidade”, sendo parabólico no fluxo laminar. No regime laminar, o fluxo de ar através de um tubo de raio r e comprimento L é dado pela lei de Hagen-Poiseuille:

$$\text{Fluxo de ar} = \dot{V} = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \mu L}$$

onde $R = \frac{8 \mu L}{r^4}$ = resistência, sendo ΔP a diferença de pressão entre as extremidades do tubo, μ a viscosidade do ar. Modificando-se o comprimento e o raio dos tubos, verificou-se que a diferença de pressão necessária para produzir um certo fluxo depende diretamente do comprimento do tubo e é inversamente proporcional à quarta potência do raio. Dessa forma, o raio terá grande importância na determinação da resistência ao fluxo. Se o comprimento for aumentado em quatro vezes, para manter constante o fluxo a diferença de pressão deverá ser quadruplicada. No entanto, se o raio do tubo for reduzido à metade, para manter o mesmo fluxo, a diferença de pressão deverá ser 16 vezes maior.

Quando o fluxo aumenta muito as linhas de fluxo se desintegram e se comportam de maneira desorganizada. A esse comportamento aleatório das linhas de fluxo denomina-se **fluxo turbilhonar** (Figura 32.11). A pressão necessária para manter esse fluxo é consideravelmente maior do que quando o fluxo é laminar. No fluxo turbilhonar, a pressão motriz do sistema é proporcional ao quadrado do fluxo e, também, à densidade do gás, independentemente da viscosidade.

Para que se possa, de maneira aproximada, diferenciar se um fluxo é laminar ou turbilhonar, utiliza-se o número de Reynolds (Re), que é dado por: $Re = 4 \cdot r \cdot v \cdot d / \pi \cdot \mu$, onde d é a densidade do gás, v é a velocidade, r é o raio e μ é a viscosidade do gás. Re depende da geometria do tubo e das propriedades físicas do gás e do fluxo aéreo. O fluxo é laminar quando Re estiver entre 0 e 2.000; crítico entre 2.000 e 4.000; transicional no intervalo de 4.000 e 10.000 e turbulento quando Re estiver maior que 10.000.

A árvore brônquica é um sistema de tubos complicado, com seus diversos ramos, variações de calibre e superfície das paredes irregular. Em um sistema que se ramifica rapidamente, como o pulmão, o fluxo laminar ocorre somente nas pequenas vias respiratórias, onde Re é muito pequeno. Na maior parte da árvore brônquica o fluxo é transicional,

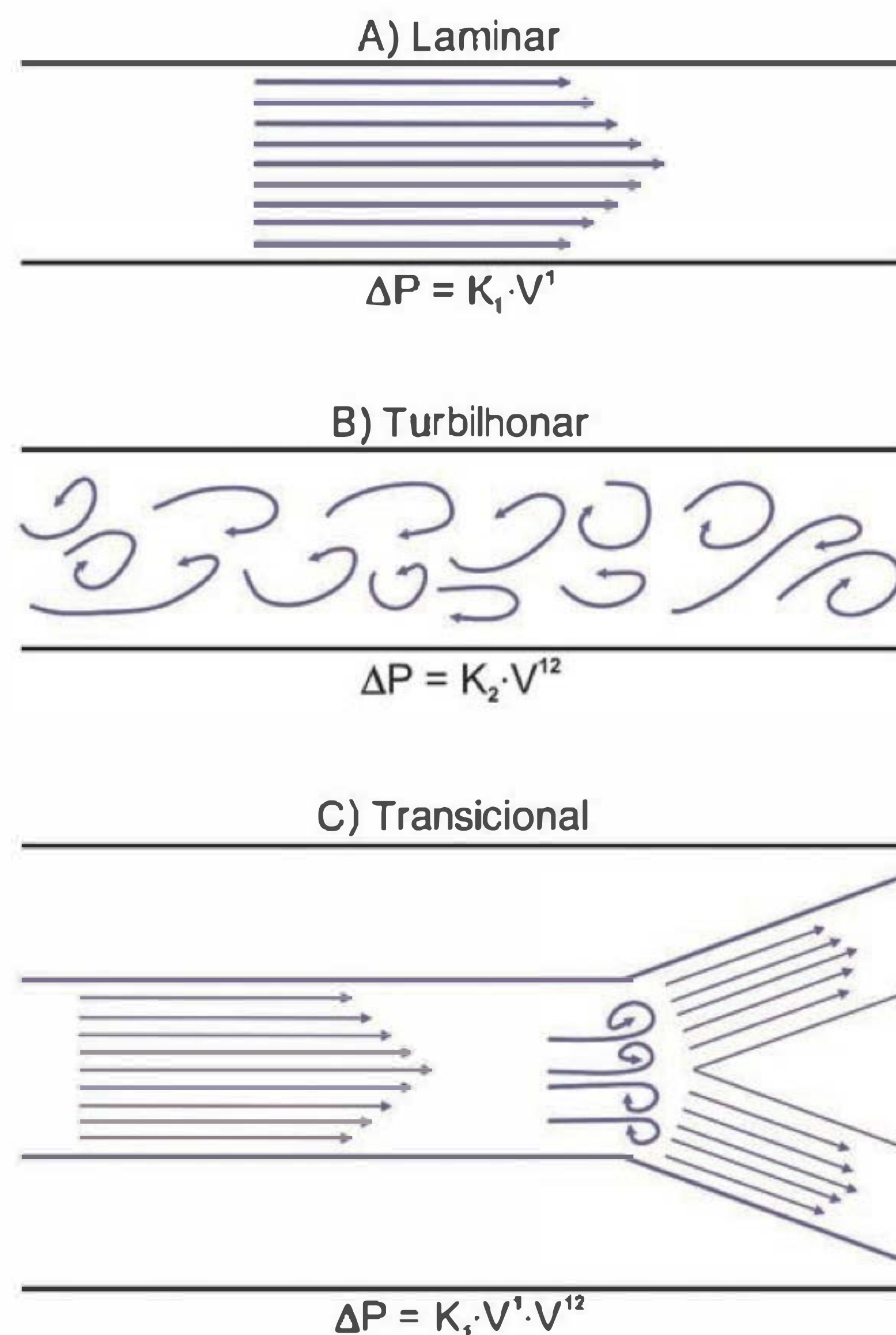


Fig. 32.11 Padrões de fluxo aéreo. (A) Fluxo laminar. (B) Fluxo turbilhonar. (C) Fluxo transicional. ΔP = gradiente de pressão; V' = fluxo; K_1 = constante relacionada à viscosidade do gás; K_2 = constante relacionada à densidade do gás.

podendo ocorrer turbulência na traquéia, especialmente durante o exercício, quando o fluxo é intenso (Figura 32.11).

Vários são os fatores que influenciam a resistência das vias respiratórias: geometria da árvore traqueobrônquica, volume pulmonar, complacência das vias respiratórias, densidade e viscosidade do gás e musculatura lisa das vias respiratórias.

A resistência das vias respiratórias depende da geometria da árvore traqueobrônquica. Na periferia do pulmão, apesar de as vias respiratórias serem mais estreitas, a área de seção transversa é maior. Logo, com base na lei de Poiseuille, a resistência é menor. O local de maior resistência é em torno dos brônquios segmentares e subsegmentares, e os bronquíolos mais finos contribuem relativamente com pouca resistência. A resistência de todas as vias respiratórias situadas distalmente à 12ª geração (que tenham diâmetro menor que 2 mm) representa somente 10% do total, em decorrência do grande número de vias em paralelo. Resumindo, a maior fração da resistência das vias respiratórias e o maior gradiente de pressão ocorrem entre a traquéia e os brônquios com mais de 2 mm de diâmetro. Ressalte-se, ainda, que o volume de gás contido nas vias respiratórias nas quais ocorre a maior parte da resistência é inferior a 3% do volume de gás torácico (Figura 32.12). O fato de as vias respiratórias periféricas fornecerem tão pouca resis-

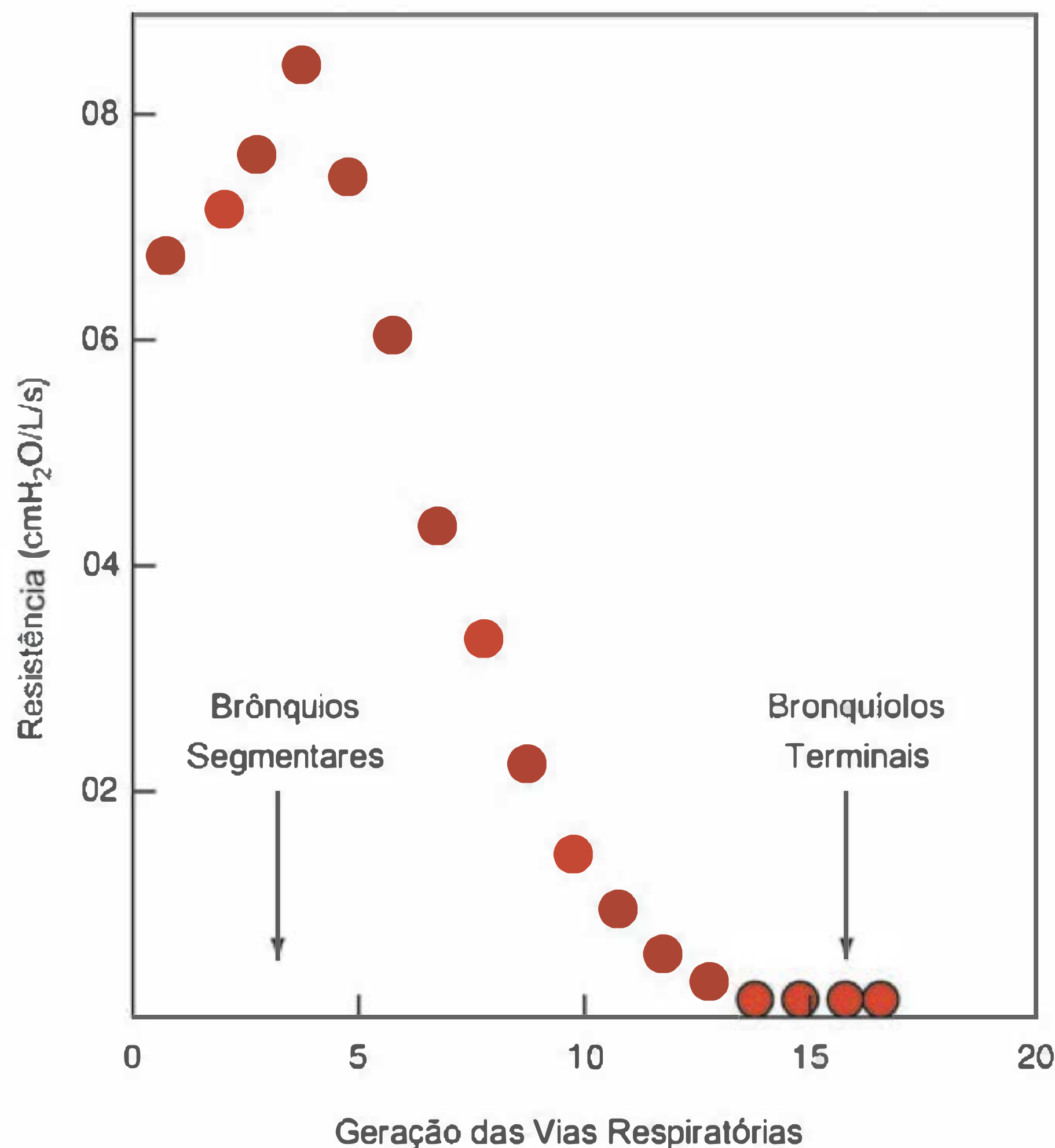


Fig. 32.12 Resistência das vias respiratórias. Note que os brônquios de tamanho intermediário contribuem com a maior parte da resistência, sendo o papel dos menores bastante restrito. (Modificado de West JB. *Respiratory physiology. The essentials*, 4th ed., Williams & Wilkins, 1990.)

tência é importante na detecção precoce de doença das vias respiratórias. Uma vez que elas constituem a “zona de silêncio”, é provável que doenças sérias das pequenas vias respiratórias se instalem antes que as mensurações iniciais da resistência possam dar sinais de anormalidade.

O aumento do volume pulmonar acarreta queda da resistência das vias respiratórias. À medida que o volume pulmonar aumenta, o diâmetro das vias respiratórias se eleva e, como a resistência é inversamente proporcional à quarta potência do raio, a resistência diminui, o inverso ocorre durante a expiração.

A complacência das vias respiratórias também influencia a resistência por afetar o calibre dos bronquíolos e brônquios através de dois mecanismos: o primeiro, por promover tração direta das pequenas vias respiratórias intrapulmonares e, o segundo, por ser um dos dois determinantes da pressão intrapleural, que promove a pressão ao redor dos brônquios extrapulmonares, distendendo-os.

A densidade e a viscosidade do gás inspirado afetam a resistência oferecida ao fluxo. Por exemplo, a resistência aumenta durante um mergulho profundo, porque a pressão aumentada eleva a densidade do gás, mas esta é reduzida quando se inspira mistura de gases de baixa densidade (hélio-O₂).

A contração da musculatura lisa dos brônquios causada por estímulo ao nervo vago estreita as vias respiratórias e aumenta a resistência. Por outro lado, drogas como adrenalina e óxido nítrico causam broncodilatação, reduzindo a resistência. A resistência das vias respiratórias também pode ser elevada por outros fatores que diminuam a luz da árvore traqueobrônquica, tais como edema das mucosas e secreções. A pressão parcial de gás carbônico (PCO₂) também pode alterar a resistência, já que a PCO₂ elevada relaxa a musculatura brônquica, enquanto a redução da PCO₂ acarreta broncoconstrição.

A **resistência tecidual** é determinada pelo atrito entre as moléculas do tecido pulmonar durante os movimentos respiratórios. A resistência tecidual depende da velocidade do deslocamento, o que é importante tanto durante a inspiração como na expiração. Em pacientes normais, a resistência tecidual corresponde a 20% da resistência pulmonar, sendo o restante representado pela resistência das vias respiratórias. Entretanto, a resistência tecidual pode estar elevada na fibrose pulmonar. Deve-se sempre estar atento ao fato de que a energia dissipada para vencer a resistência do tecido pulmonar é totalmente diferente daquela utilizada para sobrepujar a retração elástica. A primeira depende de movimento (isto é, fluxo), ao passo que a última varia com o grau de enchimento pulmonar (isto é, volume).

Propriedades resistivas da parede torácica

A resistência da parede torácica é determinada pelas perdas energéticas geradas pela viscosidade pertinente à movimentação de moléculas que constituem os tecidos da parede torácica. A resistência da parede torácica pode chegar a ser responsável por 30% da resistência total do sistema respiratório.

LEITURA ADICIONAL

1. Comroe Jr. JH. *Fisiologia da respiração*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.
2. Forster II RE, Dubois AB, Briscoe WA, Fisher AB. *The lung*. 3rd ed. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1986.
3. Rocco PRM, Zin WA. Mecânica respiratória no paciente crítico. In: Terzi RGG (ed.). *Monitorização respiratória em UTI*. Rio de Janeiro: Atheneu, 1998.
4. West JB. *Respiratory physiology. The essentials*. 6th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2000.
5. Zin WA, Rocco PRM. Mecânica respiratória. In: Aires MM (ed.). *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

TROCAS GASOSAS NOS PULMÕES

Carla Cristine Kanunfre

Trocas gasosas

Gases respiratórios – oxigênio e dióxido de carbono – concentrações e pressões parciais

Lei dos gases e suas aplicações biológicas

Unidade respiratória e membrana respiratória

Difusão dos gases através da membrana

respiratória – lei de Fick

Papel do fluxo sanguíneo pulmonar nas trocas gasosas

TROCAS GASOSAS

A complexidade dos segmentos corporais nos animais superiores foi criando cada vez mais dificuldades às trocas gasosas com o meio externo, pois a difusão dos gases respiratórios através das membranas celulares é um tipo de transporte limitado pela distância.

Com as células no interior do corpo totalmente dependentes do suprimento de oxigênio e remoção do dióxido de carbono a partir do meio externo, a solução evolutiva que permitiu a sobrevivência das espécies foi o desenvolvimento de um sistema respiratório interno, intimamente associado ao sistema cardiovascular, e o surgimento de proteínas especializadas no transporte de gases, como a hemoglobina.

Neste capítulo vamos estudar a difusão de oxigênio através da membrana respiratória, do interior dos pulmões para o sangue pulmonar, e o movimento contrário de difusão de dióxido de carbono, do sangue pulmonar para os alvéolos.

GASES RESPIRATÓRIOS – OXIGÊNIO E DIÓXIDO DE CARBONO – CONCENTRAÇÕES E PRESSÕES PARCIAIS

O ar atmosférico que respiramos é composto de uma mistura de gases contendo nitrogênio (N_2), oxigênio (O_2), dióxido de carbono (CO_2) e pequena quantidade de vapor de água (H_2O). Todos esses gases são moléculas simples, capazes de se mover aleatoriamente e de modo contínuo, num tipo de movimento, a difusão, que nunca cessa, exceto à temperatura de zero absoluto ($0^\circ K$).

O sentido (direção) da difusão é determinado pela distribuição das moléculas gasosas, de maneira que os gases difundem-se da região onde estão mais concentrados para a região onde estão menos concentrados. Como as moléculas gasosas apresentam movimentação aleatória, podendo chocar-se umas contra as outras e contra as paredes do recipiente, gerando **pressão**, dizemos que os gases difundem-se de regiões de pressões mais elevadas para aquelas de pressões mais baixas (Figura 33.1).

A pressão do ar atmosférico ao nível do mar é 760 mm Hg, o que significa que a pressão gerada pelas moléculas gasosas na atmosfera consegue elevar uma coluna de mercúrio (Hg) de um barômetro até uma altura de 760 milímetros (mm). A pressão atmosférica diminui na medida em que aumenta a altitude, por exemplo, em La Paz, na Bolívia, a 4.000 metros de altitude, a pressão atmosférica é de 462 mm Hg. Todavia, a composição do ar atmosférico não varia até uma altitude de 60 km.

O ar que participa das trocas gasosas nos pulmões é o **ar alveolar**, mistura de ar atmosférico inspirado acrescido de quantidade maior de vapor de água. Como o O_2 é continuamente transportado para o sangue, a concentração de O_2 no ar alveolar é menor que a do ar atmosférico; contrariamente, a quantidade de CO_2 é maior, pois este se difunde constantemente do sangue para os alvéolos.

A pressão total de uma mistura de gases é igual à soma das pressões parciais dos gases que compõem esta mistura. A **pressão parcial** de um gás é a pressão que este gás exerceria se fosse o único gás a ocupar um determinado volume.

A Figura 33.2 mostra o trajeto dos gases respiratórios ao entrarem nos pulmões de um indivíduo que está ao nível do mar, a uma temperatura de $25^\circ C$. Observe que as pressões parciais dos diferentes gases se alteram no trajeto, porém, note que a pressão total em cada um dos segmentos (**A** = cavidade nasal, **B** = traquéia e **C** = alvéolos, interior dos pulmões) corresponde sempre a 760 mm Hg.

O **ar traqueal** é uma mistura gasosa (ar atmosférico) saturada por vapor de água, resultado da evaporação de água dos revestimentos epiteliais das vias respiratórias superiores à temperatura corporal normal de $37^\circ C$. Esse vapor de água ocupa também volume, diluindo o ar inspirado.

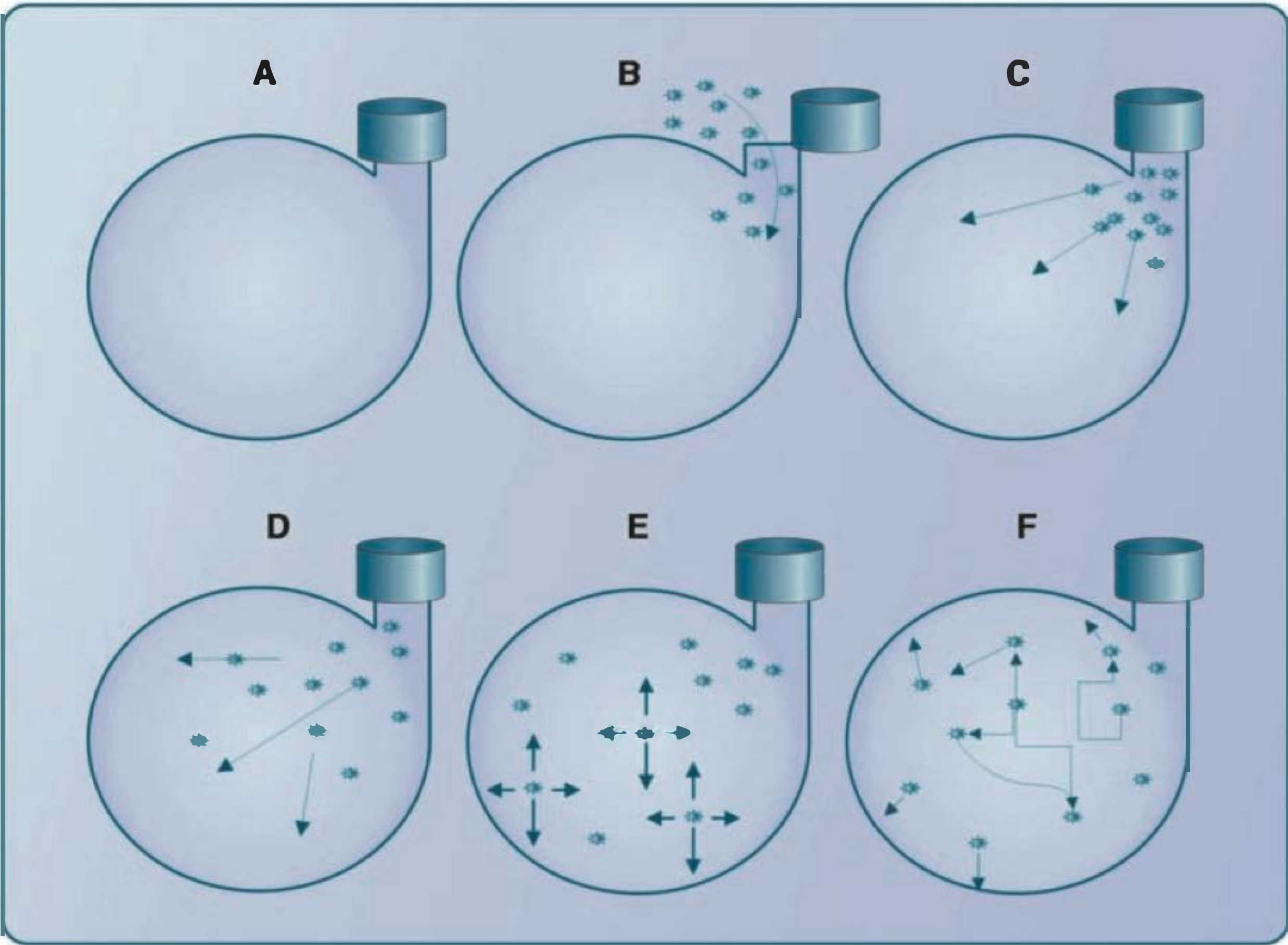


Fig. 33.1 Difusão de gases. Em (A), o recipiente está vazio, situação de vácuo. Uma vez que o recipiente foi aberto, em (B), o ar atmosférico foi sugado para o interior do recipiente. Em (C) e (D), recipiente fechado, a mistura gasosa (ar atmosférico) se movimenta aleatoriamente, porém com um sentido determinado da região onde está mais concentrada (boca do recipiente) para a região onde está menos concentrada (interior do recipiente). Já em (E) e (F) não existe um sentido direcional para os gases, cujas moléculas, com movimentação aleatória, entram em contato umas com as outras (impacto) e contra as paredes do recipiente, gerando pressão.

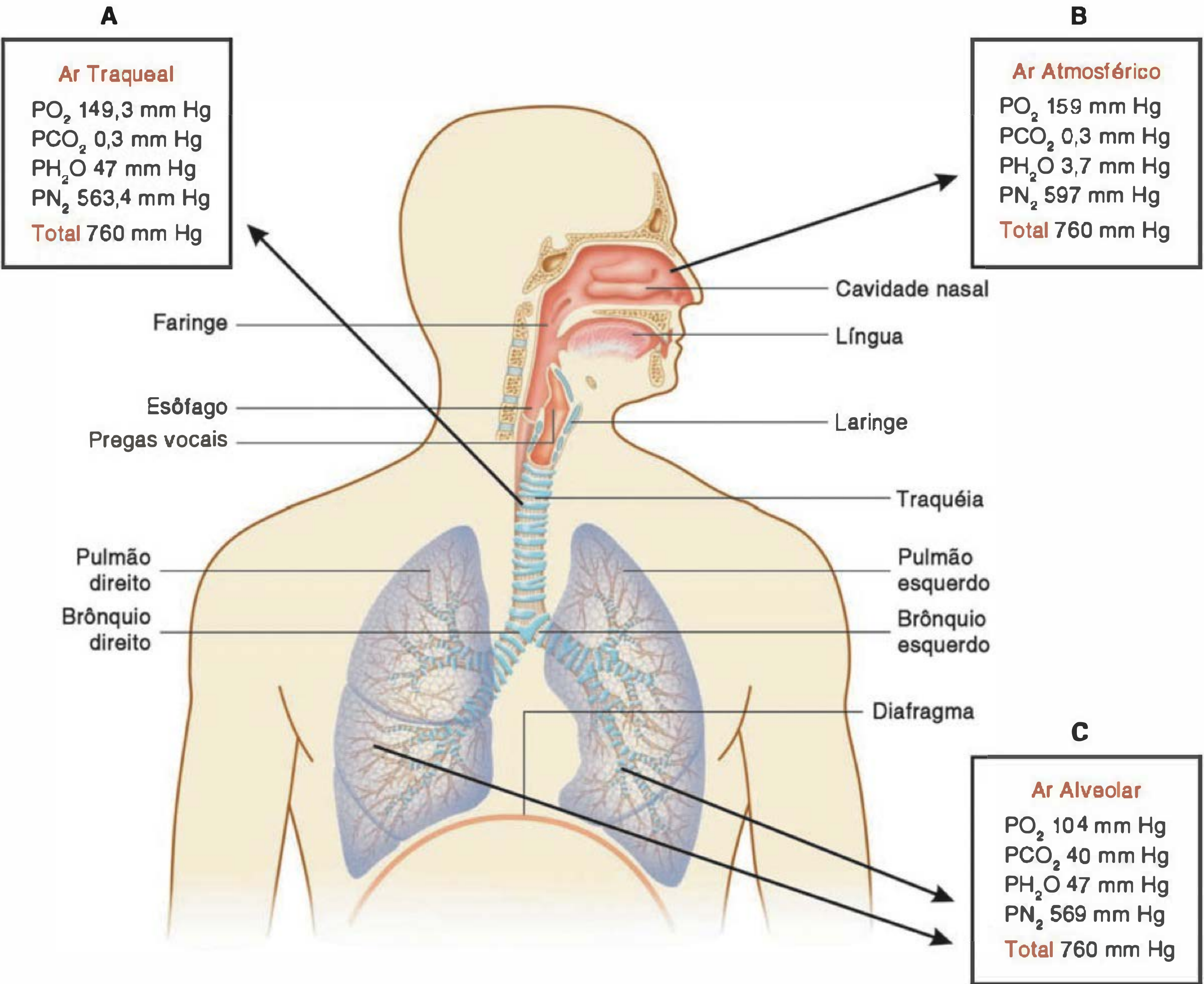


Fig. 33.2 Pressões parciais dos gases respiratórios ao entrarem nos pulmões. Trajetória dos gases respiratórios ao entrarem nos pulmões de um indivíduo que está ao nível do mar, à temperatura constante de 25° C (298° K). (A) Segmento correspondente à traquéia – ar traqueal. (B) Segmento correspondente à cavidade nasal – ar atmosférico. (C) Segmento correspondente ao pulmão – ar alveolar.

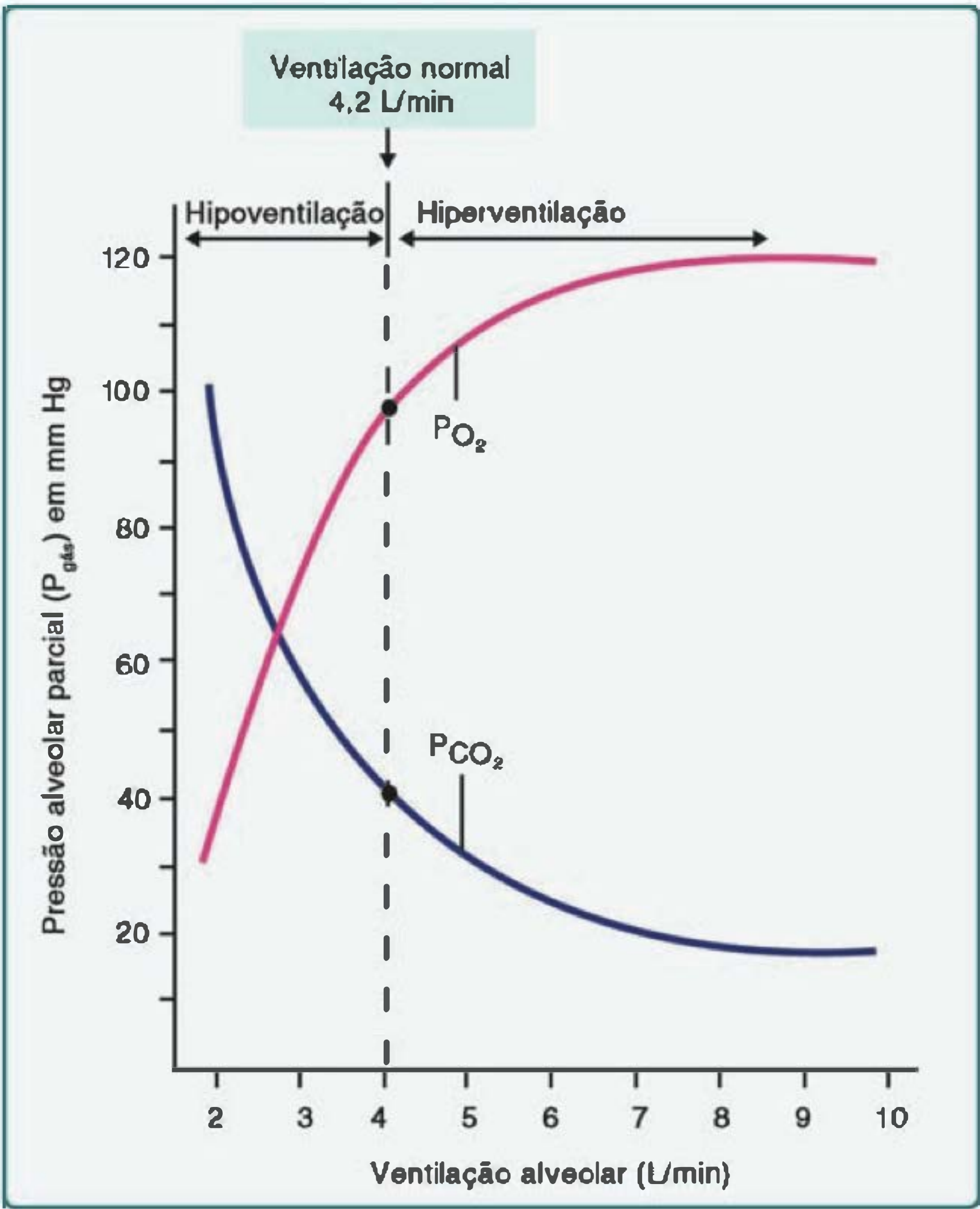


Fig. 33.3 Efeito das mudanças de padrão de ventilação alveolar sobre a PO₂ e a PCO₂ alveolares. (Modificado de Silverthorn, Dee Unglaub. *Human Physiology: an integrated approach*. 2nd ed. Prentice Hall, 2001, p. 518, fig. 17.16.)

As pressões parciais de O₂ e CO₂ nos alvéolos variam pouco durante a respiração normal,¹ apresentando valores aproximadamente constantes de 104 mm Hg e 40 mm Hg, respectivamente. Essa situação acontece porque a quantidade de O₂ que inspiramos e de CO₂ que expiramos a cada respiração é muito similar à que se difunde para o sangue (O₂) e para o alvéolo (CO₂), além de o gás inspirado misturar-se com os gases presentes nos alvéolos, que compõem a denominada capacidade residual funcional (CRF)² dos indivíduos. Essa capacidade pulmonar representa um volume de gás que tem

como função evitar alterações súbitas das concentrações dos gases respiratórios no sangue durante a respiração.

Todavia, mudanças no padrão de ventilação alveolar podem afetar as pressões parciais de O₂ e de CO₂ nos alvéolos. A hiperventilação pode acarretar aumentos da pressão de O₂ alveolar, bem como diminuição da pressão de CO₂ alveolar. Situação inversa ocorre na hipoventilação, quando uma quantidade menor de ar atmosférico chega aos alvéolos (Figura 33.3).

Dois fatores interferem nas pressões parciais de O₂ e CO₂ nos alvéolos: a ventilação alveolar e a composição do ar inspirado.

A Tabela 33.1 resume as pressões parciais e a concentração percentual dos gases no ar atmosférico, ar traqueal, ar alveolar, no sangue venoso e arterial. Para a adequada compreensão dessa tabela convém revisar as propriedades fundamentais dos gases por meio das leis que os regem.

¹Considera-se respiração normal aquela que apresenta uma frequência respiratória entre 12 e 20 inspirações e expirações por minuto, no estado de repouso, com volume corrente de aproximadamente 500 mL, admitindo-se que o volume de espaço morto seja de 150 mL.
²Capacidade residual funcional (CRF) é a somatória do volume de reserva expiratório (VRE) com o volume residual (VR).

Tabela 33.1 Pressões parciais (mm Hg) e concentração percentual dos gases respiratórios — ar atmosférico, ar traqueal, ar alveolar. Pressões parciais (mm Hg) dos gases respiratórios — sangue venoso e arterial

	Ar atmosférico	Ar traqueal	Ar alveolar	Sangue venoso	Sangue arterial pulmonar	Sangue arterial sistêmico
PO ₂	159,0 (20,84%)	149,3 (19,67%)	104,0 (13,6%)	40,0	104,0	95,0
PCO ₂	0,3 (0,04%)	0,3 (0,04%)	40,0 (5,3%)	46,0	40,0	40,0
PH ₂ O	3,7 (0,5%)	47,0 (6,2%)	47,0 (6,2%)	47,0	47,0	47,0
PN ₂	597,0 (78,62%)	563,4 (74,09%)	569 (74,9%)	569,0	569,0	569,0

Valores médios encontrados no homem normal, respirando ar atmosférico ao nível do mar, sob temperatura constante de 25 °C. A composição do ar traqueal corresponde àquela encontrada no final da inspiração.

LEI DOS GASES E SUAS APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

A lei geral dos gases diz que o produto da pressão pelo volume de um gás é igual ao número de moles do gás, multiplicado pela constante dos gases e multiplicado pela temperatura.

P V = nRT (33.1)

onde P representa pressão (mm Hg), V representa volume (L), n representa número de moles (mol), R representa constante dos gases e T representa temperatura (° K).

Todavia, dois casos particulares da lei geral dos gases, a lei de Dalton das pressões parciais (Quadro 33.1) e a lei de Henry das concentrações de gases dissolvidos (Quadro 33.2), resumem as regras que governam o comportamento dos gases no ar e nas soluções e que são importantes para compreendermos como se processam as trocas gasosas nos pulmões.

Como se observa na Tabela 33.1, um gás também exerce pressão quando dissolvido em um líquido, ou seja, quando em solução. No caso do O₂ e CO₂ dissolvidos no sangue, as pressões parciais do O₂ e do CO₂ serão determinadas pelos volumes (concentração) desses gases dissolvidos e pelos seus coeficientes de solubilidade.

As pressões parciais dos gases no sangue são diferentes nas redes arterial e venosa. O sangue venoso, que retorna

dos tecidos, tem PO₂ baixa (40 mm Hg) e PCO₂ alta (47 mm Hg) (Figura 33.4). O sangue que vem dos pulmões, após a troca de O₂ e CO₂ entre o ar alveolar, é o sangue capilar pulmonar arterializado (mencionado na Tabela 33.1) e volta ao coração esquerdo com as mesmas PO₂ e PCO₂ do ar alveolar (respectivamente, 104 e 40 mm Hg) (Figura 33.4).

Todavia, é importante termos em mente que o sangue arterial sistêmico apresenta uma PO₂ levemente menor do que a PO₂ alveolar (95 mm Hg), consequência do desvio fisiológico (fluxo de *shunt*, do inglês) de uma pequena fração de fluxo venoso, correspondente a 2%, a qual apresenta PO₂ de 40 mm Hg, que não passou pelas áreas onde ocorrem as trocas gasosas e, conseqüentemente, não foi oxigenada. Essa pequena fração de sangue venoso que se combina ao sangue oxigenado é composta pelo fluxo sanguíneo resultante da: (1) circulação brônquica (sistêmica), aquela que nutre as estruturas pulmonares profundas, exceto ductos alveolares e alvéolos, mas que não retorna ao lado direito do coração, assim como acontece com o sangue venoso do restante do nosso corpo, mas é misturada, no nível das veias pulmonares, com o sangue oxigenado; (2) circulação coronária (sistêmica), aquela que nutre as estruturas do coração, onde uma pequena fração do sangue venoso, em vez de desembocar no seio coronário, no ápice do átrio direito, passa diretamente para o ventrículo esquerdo, e, por conseguinte, também não é oxigenada nos pulmões (Figura 33.4).

Quadro 33.1 Lei de Dalton — aplicação biológica e exemplo prático

Enunciado da lei: A lei de Dalton diz que a pressão total de uma mistura de gases é igual à soma das pressões individuais (pressões parciais) dos gases que a compõem.

Assim, Pressão atmosférica = PN₂ + PO₂ + PCO₂ + PH₂O.

Onde PN₂ é a pressão parcial de nitrogênio, PO₂ é a pressão parcial de oxigênio, PCO₂ é a pressão parcial de dióxido de carbono e PH₂O é a pressão parcial de vapor de água.

Simbologia: Pressões parciais específicas são identificadas pelos símbolos dos gases incorporando-se a letra P. Por exemplo, a denominação de pressão parcial do oxigênio será PO₂. Além disso, utiliza-se símbolo adicional nas descrições de arterial, venoso e alveolar, que são referidas pelos símbolos a, v e A, respectivamente. Assim, a pressão parcial de O₂ no sangue arterial é indicada como PaO₂, no sangue venoso como PvO₂, e a indicação PAO₂ é utilizada para a pressão parcial do O₂ no ar alveolar.

Aplicação biológica: A pressão parcial de um gás sobre a superfície das vias respiratórias e dos alvéolos é proporcional à soma das forças de impacto de todas as moléculas desse gás. Por conseguinte, a pressão total de uma mistura gasosa sobre a superfície das vias respiratórias e dos alvéolos é diretamente proporcional à concentração de todas as moléculas componentes dessa mistura gasosa. Como consequência, o poder de penetração de um gás sobre a membrana respiratória é diretamente proporcional a sua pressão parcial.

Exemplo prático: O ar atmosférico seco, à temperatura constante de 25° C, apresenta uma pressão de 760 mm Hg ao nível do mar, com composição aproximada de 79% de nitrogênio, 21% de oxigênio, 0,04% de dióxido de carbono e 0,5% de vapor de água. Por conseguinte, 21% da pressão de 760 mm Hg são causados pelo oxigênio, de maneira que a pressão parcial do oxigênio corresponde a 159 mm Hg da pressão total.

Qual é o valor da pressão parcial de oxigênio (PO₂) na cidade de La Paz (pressão atmosférica 462 mm Hg)?

Resposta: A pressão parcial de O₂ é igual à concentração de O₂ (21) multiplicada pelo total da mistura gasosa (462 mm Hg) divididos por 100, sendo igual a 97,02 mm Hg.

Quadro 33.2 Lei de Henry — aplicação biológica e exemplo prático

Enunciado da lei: A lei de Henry diz que o volume de um gás dissolvido em um líquido, a uma temperatura constante, é proporcional à pressão do gás sobre o líquido, à sua solubilidade e ao volume do líquido.

Solubilidade de um gás: A solubilidade de um gás reflete o grau de atração física e/ou química das moléculas do gás pelas moléculas dos líquidos. Por conseguinte, sob uma determinada pressão acima do líquido, a solubilidade (capacidade de dissolução) de cada gás determina o número de moléculas que entram nesse líquido. A solubilidade de um gás é expressa como mL do gás por 100 mL (dL) de um líquido.

Pressão parcial dos gases nos líquidos: A pressão exercida em um líquido por um único gás dissolvido (pressão parcial) depende não somente de sua concentração, mas também de sua solubilidade. Quanto maior a solubilidade de um gás, maior é o número de moléculas dissolvidas, e, devido à atração das moléculas gasosas com as do líquido, menor pressão é gerada. Ao contrário, quanto menor a solubilidade de um gás, menor número de moléculas é dissolvido, e, devido à repulsão das moléculas gasosas com as do líquido, maior pressão é gerada. Quando a pressão é expressa em atmosferas (760 mm Hg) e a concentração é expressa em volume (mL) de gás dissolvido em cada 100 mL (dL) de volume de plasma, o oxigênio e o dióxido de carbono, à temperatura corporal (37° C), apresentam coeficientes de solubilidade diferentes, respectivamente, 2,14 e 51,5. Por conseguinte, baseando-se nos respectivos coeficientes de solubilidade, para cada unidade de pressão, solubiliza-se, no plasma, por exemplo, aproximadamente 25 vezes mais dióxido de carbono do que oxigênio.

Aplicação biológica: Apesar de encontrarmos maior concentração de CO₂ dissolvido no sangue em relação ao O₂, deve-se considerar primariamente a pressão parcial do gás na fase líquida, fisiologicamente importante quando pensamos em diferencial de pressão parcial fase gasosa e pressão parcial fase líquida, condição imprescindível para as trocas gasosas nos pulmões.

Exemplo prático: Quantidade de O₂ dissolvido no sangue (mL/dL) = coeficiente de solubilidade do O₂ no sangue × (pressão parcial do O₂ alveolar/pressão atmosférica). Qual é este valor ao nível do mar? Calcule também a quantidade de CO₂ dissolvida no sangue.

Resposta: A quantidade de O₂ dissolvido no sangue é igual a 0,3 mL/dL e a de CO₂ é igual a 2,7 mL/dL.

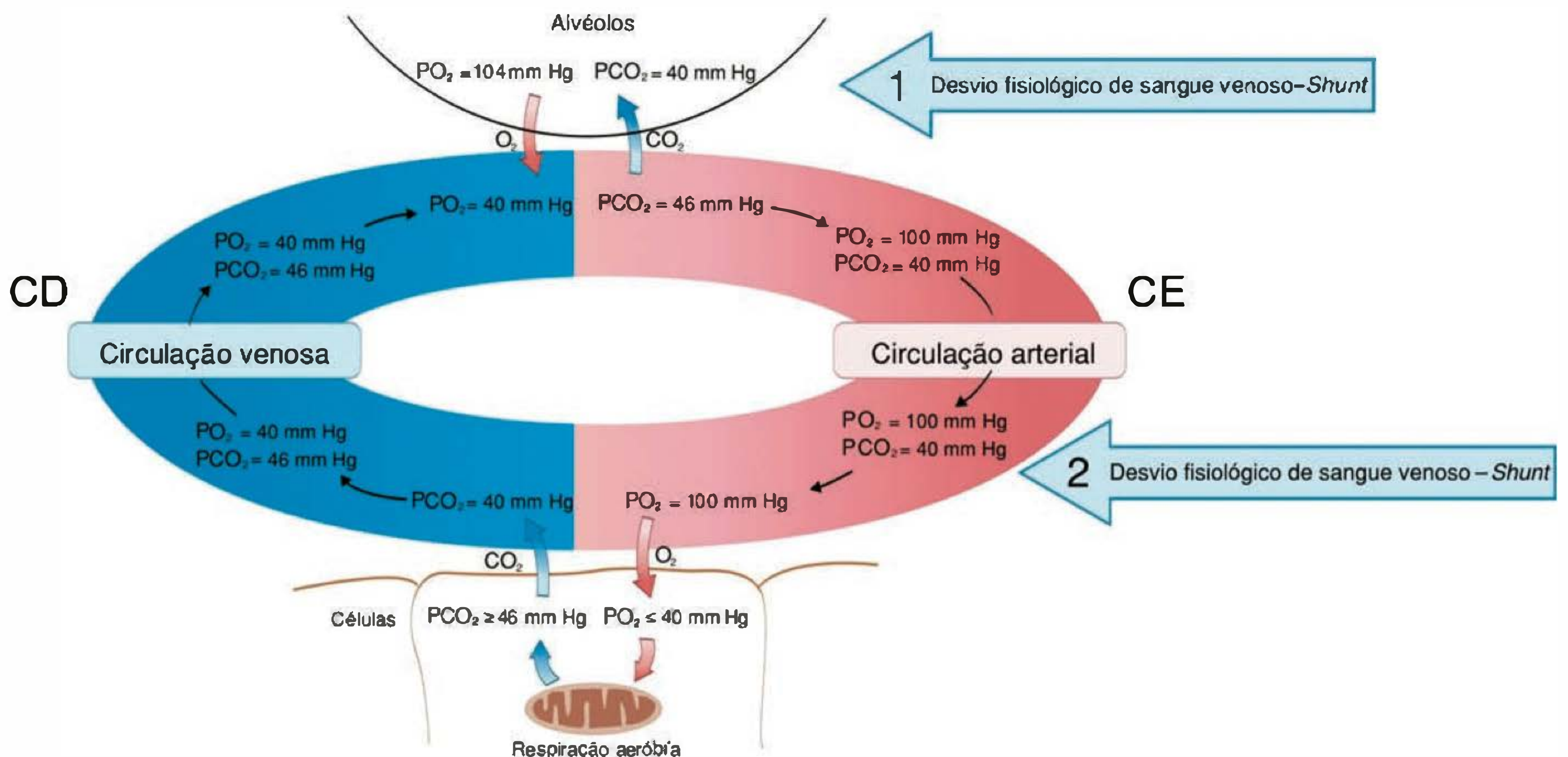


Fig. 33.4 Trocas gasosas entre alvéolo e sangue e sangue e células. As setas representam o desvio fisiológico de sangue venoso que não foi oxigenado com o sangue arterial – fluxo de *shunt* – composto pelo fluxo sanguíneo resultante da (1) circulação brônquica e da (2) circulação coronária (sistêmica). CD significa coração direito (átrio e ventrículo direitos), responsável pela circulação pulmonar, e CE significa coração esquerdo (átrio e ventrículo esquerdos), responsável pela circulação sistêmica. (Modificado de Silverthorn, Dee Unglaub. *Human Physiology: an integrated approach*. 2nd ed. Prentice Hall, 2001, p. 520, fig. 17.18.)

Quadro 33.3 Gasometria

A gasometria consiste na determinação das pressões parciais de O_2 e CO_2 , bem como do pH de uma amostra de sangue. Os valores das pressões parciais de O_2 e CO_2 são obtidos pela comparação desses parâmetros da amostra de sangue com os padrões internos de um gasômetro. Gasômetro é um aparelho que apresenta eletrodos diminutos adequados para a mensuração do pH e das pressões parciais de O_2 e CO_2 .

Se realizada no sangue arterial essa medida fornece informações sobre a adequação da ventilação alveolar e oxigenação do indivíduo, isto é, da sua *performance* pulmonar. Os valores normais dos parâmetros gasométricos do sangue arterial estão apresentados na tabela abaixo:

Parâmetro	Sangue arterial
pH	7,35 a 7,45
PaCO ₂	35 a 45 mmHg
PaO ₂	80 a 100mmHg
SatO ₂ *	95-100%

Quando a PaO₂ apresenta valores abaixo dos normais, está ocorrendo hipóxia, que significa disponibilidade diminuída de oxigênio para as células do corpo. A hipóxia pode, dentre outras causas, ser originada pela diminuição da difusão de oxigênio através da membrana respiratória, que pode ocorrer: (1) ou pelo espessamento da membrana respiratória, (2) ou pela área diminuída da membrana respiratória disponível para troca, (3) ou, ainda, pela redução da PO₂ alveolar, resultado de obstrução das vias respiratórias ou de concentração diminuída de oxigênio atmosférico. Nesses casos específicos, a hipóxia é classificada como hipóxia hipóxica. Todavia, existem outros tipos de hipóxia: a hipóxia anêmica, a hipóxia isquêmica e a hipóxia histotóxica (dificuldade das células em utilizar O_2). Frequentemente, a hipóxia é acompanhada de hipercapnia, concentração elevada de CO_2 nos líquidos corporais.

*SatO₂ corresponde à saturação de oxigênio do sangue arterial.

Quadro 33.4 Oxigenação do sangue — oxímetro de pulso ou de dedo

A avaliação da oxigenação do sangue, isto é, a quantidade de oxigênio no sangue arterial, pode ser determinada de forma indireta, não-invasiva, por meio de um oxímetro de pulso. Modelos modernos deste aparelho são colocados sobre a pele do dedo, fornecendo uma leitura digital da saturação da hemoglobina arterial. A absorção de luz que passa pelos tecidos do dedo apresenta uma relação com a quantidade de oxiemoglobina existente nos tecidos e no sangue arterial, de forma que o oxímetro de pulso considera apenas a absorção do sangue arterial, eliminando a absorção devida aos tecidos adjacentes.

Através de métodos de análise quantitativa podemos determinar a pressão parcial de O_2 e CO_2 no sangue utilizando, para isso, um aparelho denominado gasômetro (Quadro 33.3), bem como podemos determinar o grau de oxigenação do sangue arterial utilizando um aparelho denominado oxímetro de pulso (Quadro 33.4).

Vamos agora compreender melhor as bases físicas que estão envolvidas na difusão dos gases respiratórios entre a fase gasosa existente nos alvéolos e a fase dissolvida do sangue pulmonar, definindo primeiramente conceitos

importantes como o de unidade respiratória e o de membrana respiratória.

UNIDADE RESPIRATÓRIA E MEMBRANA RESPIRATÓRIA

Os alvéolos são estruturas saculares interconectadas (Figura 33.5), que se expandem e se contraem durante a respiração, tendo aproximadamente 0,2 mm de diâmetro e paredes extremamente finas, com espessura média de

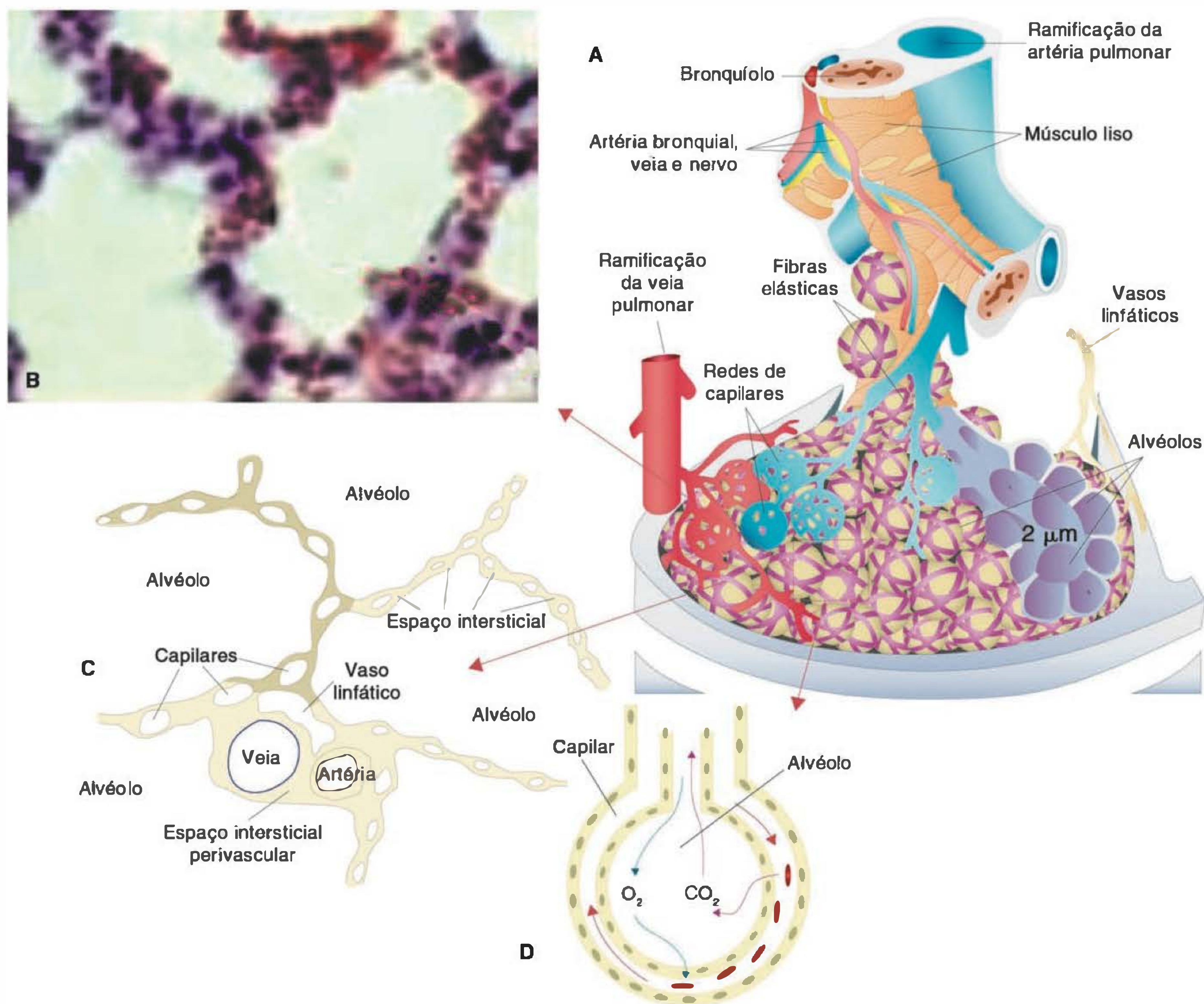


Fig. 33.5 Alvéolos pulmonares. (A) Bronquíolo, vasos sanguíneos e alvéolos. (B) Fotografia dos alvéolos. (C) Alvéolos e vasos sanguíneos. (D) Troca de gases nos alvéolos.

0,6 μm , variando entre cerca de 0,2 e 1,5 μm , sendo esta última a espessura correspondente ao ponto onde se encontram os núcleos das células ou do epitélio alveolar ou do endotélio capilar. Cada alvéolo é envolvido por sangue, ou seja, existe uma rede extremamente densa de capilares relacionada com os alvéolos, o que permite a difusão do O₂ no sentido dos alvéolos para o sangue e do CO₂ do sangue para o ar alveolar.

Os capilares pulmonares, também denominados capilares alveolares, são perfundidos com sangue venoso que, por sua vez, permanece nesses capilares por menos de 1 segundo, onde a eficiência das trocas gasosas é garantida pelas paredes extremamente finas dos alvéolos dos nossos pulmões. Na realidade, paredes extremamente finas estão presentes desde as porções terminais dos bronquíolos e não apenas nos alvéolos propriamente ditos, ocorrendo, assim, trocas gasosas nos bronquíolos respiratórios, ductos alveolares, átrios e alvéolos, estru-

turas que compõem o que chamamos de **unidade respiratória** (Figura 33.6).

A difusão dos gases ocorre através da **membrana respiratória**, também denominada **membrana pulmonar**, que, quando observada em corte transversal, apresenta, do interior do alvéolo em direção ao interior do capilar sanguíneo, as seguintes camadas (ultra-estruturas) (Figura 33.7): (1) camada de líquido que recobre o alvéolo; (2) epitélio alveolar; (3) membrana basal epitelial; (4) espaço intersticial; (5) membrana basal capilar; e (6) endotélio capilar. A membrana respiratória no pulmão humano apresenta uma área de superfície de cerca de 70 m². Essa anatomia permite que o sangue venoso presente nos capilares pulmonares (60 a 140 mL) seja espalhado sobre uma área superficial de 70 m², fazendo com que a camada resultante de sangue apresente uma espessura delgada (fina) e permitindo que o O₂ não precise percorrer grandes distâncias através do plasma para ligar-se à hemoglobina nos eritrócitos (hemácias).

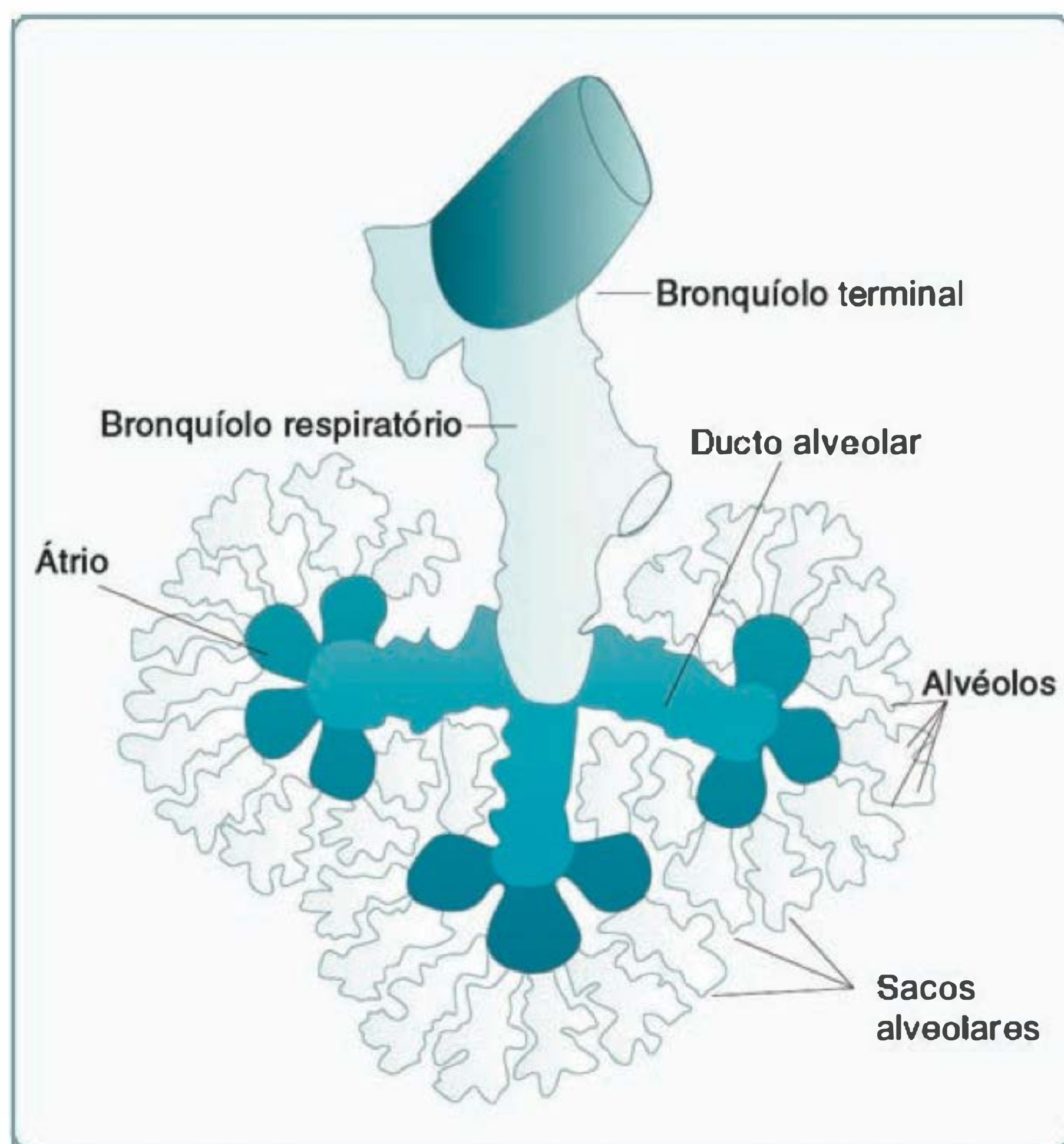


Fig. 33.6 Unidade respiratória.

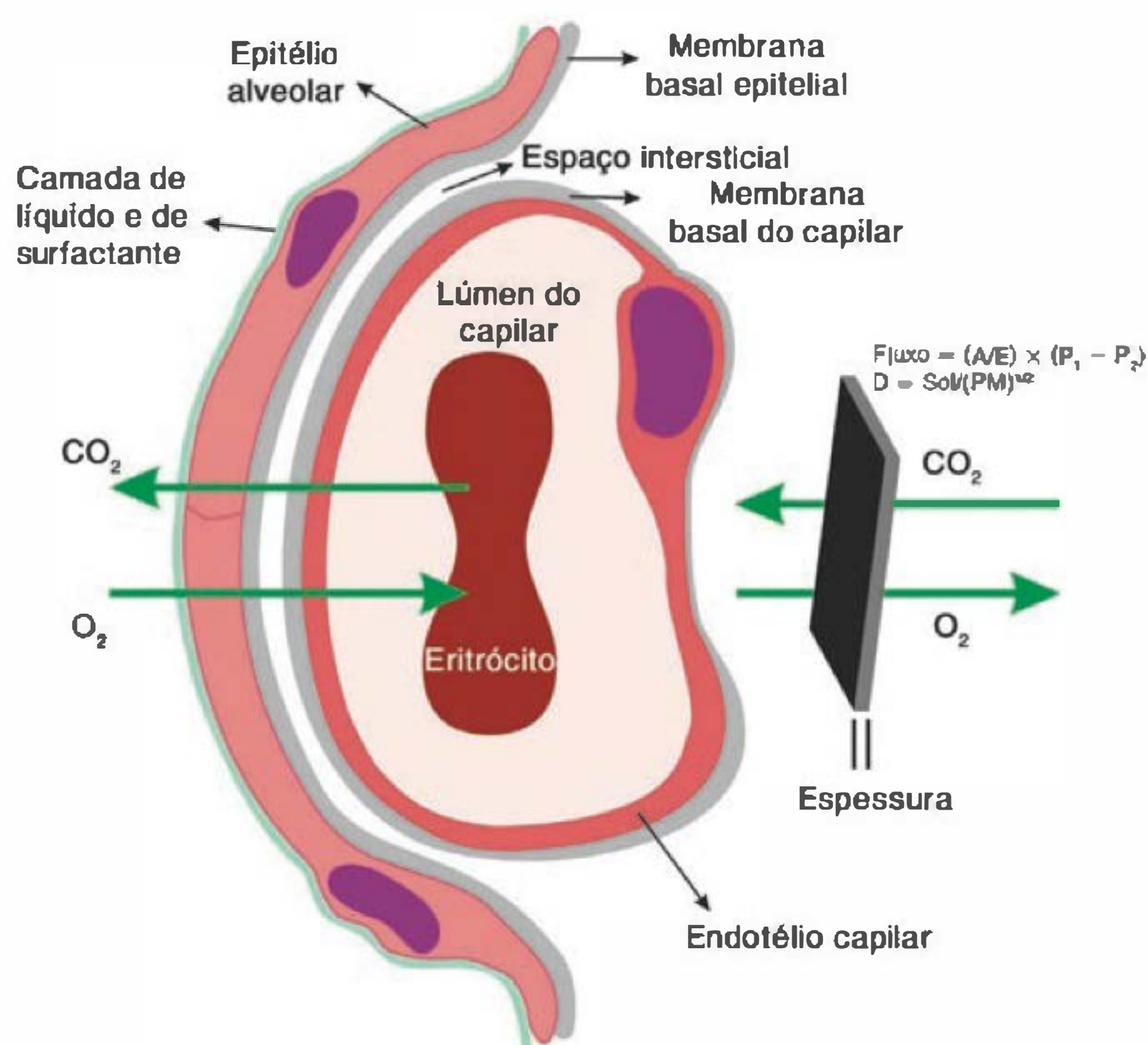


Fig. 33.7 Membrana respiratória.

DIFUSÃO DOS GASES ATRAVÉS DA MEMBRANA RESPIRATÓRIA – LEI DE FICK

As trocas gasosas através da membrana respiratória nos pulmões ocorrem por difusão simples, regida pela lei de Fick. Esta lei afirma que a quantidade de um gás difundido por unidade de tempo ($V_{gás}$) é diretamente proporcional ao coe-

ficiente de difusão do gás ($D_{gás}$) e à força propulsora desse gás (diferença de pressão parcial do gás) (Figura 33.7).

$$V_{gás} = D_{gás} \times \Delta P_{gás} \quad (33.2)$$

$$\text{onde } D_{gás} = \frac{k \times \text{área} \times \text{solub.}}{\text{espessura} \times \sqrt{PM}}$$

A pressão parcial de cada gás de uma mistura gasosa existente nos alvéolos tende a forçar as moléculas desse gás a dissolverem-se na membrana respiratória e, a seguir, no sangue dos capilares pulmonares. Por outro lado, as moléculas do mesmo gás, dissolvidas no sangue, tendem a retornar para os alvéolos, sendo o sentido da difusão desse gás — alvéolo para o sangue ou sangue para o alvéolo — determinado pela diferença entre as duas pressões parciais do gás no alvéolo e no sangue e vice-versa.

Portanto, podemos dizer que a diferença de pressão parcial do gás é a força propulsora para sua difusão através da membrana respiratória, pois quando a pressão parcial de determinado gás nos alvéolos é maior do que sua pressão no sangue, como no caso do O_2 , ocorre difusão dos alvéolos para o sangue; quando a pressão do gás é maior no sangue do que a pressão parcial nos alvéolos, como para o CO_2 , verifica-se difusão do sangue para os alvéolos. Observe que para uma PO_2 alveolar de 104 mm Hg e uma PO_2 do sangue venoso (capilares pulmonares) de 40 mm Hg, a força propulsora para a difusão do O_2 , através da membrana respiratória, é de 64 mm Hg, resultado da diferença das pressões parciais (104 mm Hg – 40 mm Hg). A força propulsora para o CO_2 é igual a 47 – 40 mm Hg = 7 mm Hg.

Apesar de a diferença de pressão parcial de O_2 e CO_2 através da membrana respiratória ser mantida relativamente constante, em algumas situações essa diferença de pressão pode apresentar-se alterada, por exemplo, em indivíduos com doenças obstrutivas pulmonares cujas concentrações de O_2 e CO_2 alveolares diminuem e, por conseguinte, também a PO_2 e PCO_2 alveolares, alterando-se, assim, o valor da diferença de pressão desses gases através da membrana respiratória.

O coeficiente de difusão (D), por sua vez, é inversamente proporcional à espessura da membrana respiratória, sendo, na realidade, uma combinação de fatores: solubilidade do gás, área da membrana, espessura da membrana e peso molecular do gás, conforme indicado na equação 33.2.

Com uma grande importância no processo de trocas gasosas o coeficiente de difusão depende da solubilidade do gás na membrana e nos líquidos. Nesse sentido, apesar de o O_2 ser uma molécula menor que o CO_2 , o que poderia garantir a ele uma tendência de difundir-se mais rapidamente através da membrana respiratória, e de ambos, O_2 e CO_2 , apresentarem-se solúveis em lipídios, é o CO_2 que se difunde mais velozmente através da membrana respiratória, aproximadamente 20 vezes mais rápido que o O_2 , para um mesmo diferencial de pressão. Por conseguinte, dizemos que o coeficiente de difusão do CO_2 é cerca de 20 vezes maior que o do O_2 . Esta situação somente acontece porque o principal limitante ao movimento dos gases é a sua capacidade de solubilização nos líquidos e, nesse sentido, o CO_2 é mais solúvel que o O_2 , conforme demonstrado no Quadro 33.2.

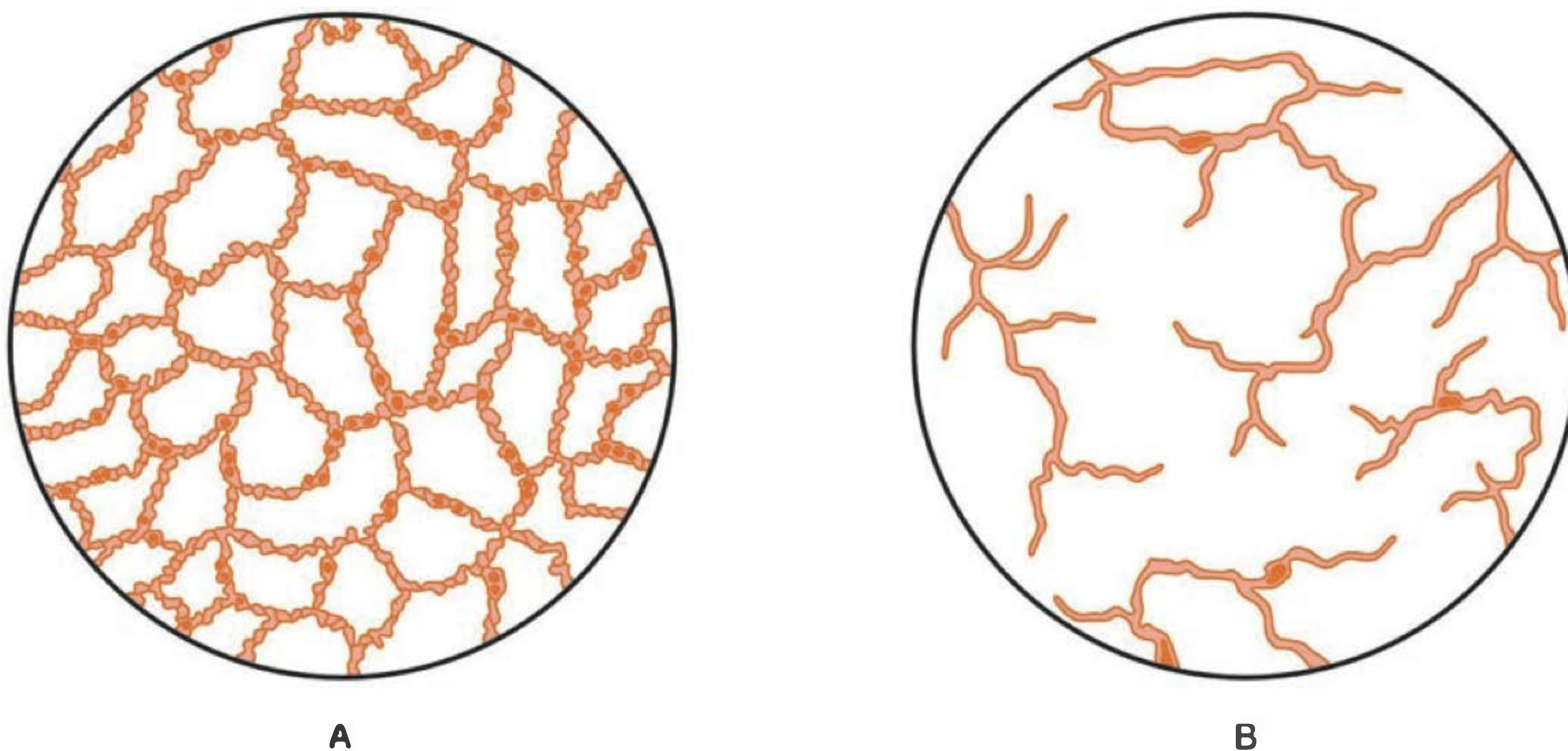


Fig. 33.8 Patologias pulmonares que acometem a membrana respiratória e afetam as trocas gasosas. Em (A) observa-se uma figura representativa do aspecto microscópico de um pulmão normal onde os alvéolos são bem aerados e apresentam paredes finas e delicadas. Em (B) observa-se uma figura representativa que mostra um pulmão enfisematoso com extensa destruição das paredes alveolares (septos interalveolares), o que resulta em menor área total de superfície da membrana respiratória.

As trocas gasosas nos pulmões geralmente são rápidas, sendo o equilíbrio entre as pressões dos gases alcançado também rapidamente, porém mudanças de qualquer um dos parâmetros citados anteriormente limitam potencialmente a difusão.

Várias doenças diminuem a eficiência do processo de trocas gasosas nos pulmões porque diminuem a intensidade de difusão dos gases através da membrana respiratória. No **enfisema**, por exemplo, a intensidade de difusão diminui porque a destruição dos septos alveolares resulta em menor área para as trocas gasosas. Na **fibrose** ou no **edema pulmonar**, a intensidade de difusão diminui devido ao aumento da distância de difusão (espessura da membrana). Na **anemia**, diminui porque existe redução da quantidade de hemoglobina nos eritrócitos que constitui um fator limitante para a difusão. Lembre-se de que, no exato momento em que as moléculas de O_2 atravessam a membrana respiratória e penetram no plasma, forma-se uma diferença de PO_2 entre plasma e hemoglobina contida no citoplasma do eritrócito. Isso desencadeia o que é chamado de “difusão na fase sanguínea” em que o O_2 migra do plasma à hemoglobina. A Figura 33.8 ilustra, como exemplo patológico, o enfisema pulmonar.

Contrariamente, durante o exercício, a intensidade de difusão aumenta porque mais capilares são perfundidos com sangue, o que amplia a área de superfície disponível para as trocas gasosas. Todavia, para a completa compreensão dessa situação fisiológica, é preciso entender como se processa a perfusão pulmonar (isto é, o fluxo sanguíneo pulmonar).

PAPEL DO FLUXO SANGÜÍNEO PULMONAR NAS TROCAS GASOSAS

A **ventilação alveolar** é a primeira condição para adequadas trocas gasosas através da membrana respiratória. A ventilação alveolar pode, quando alterada, promover

mudanças nos valores de PO_2 e PCO_2 alveolares que implicam, por conseguinte, a alteração da diferença de pressão parcial dos gases, que é a força propulsora para o movimento de gases através da membrana respiratória.

A segunda condição para as trocas gasosas é a difusão dos gases através da membrana respiratória propriamente dita. Desta maneira, a membrana respiratória deverá apresentar condições morfológicas adequadas para permitir a movimentação gasosa, por exemplo, espessura e área de superfície. Muitas patologias podem acometer a membrana respiratória, por exemplo, enfisema, fibrose e pneumonia.

Finalmente, a terceira e última condição para as trocas gasosas é o fluxo do sangue (isto é, perfusão) que passa nos alvéolos (fluxo sanguíneo pulmonar), que também deverá ser adequado para a captação do oxigênio disponível.

É importante lembrar que o fluxo sanguíneo pulmonar reflete o débito cardíaco do coração direito, que gera uma pressão pulmonar arterial com valor médio de cerca de 15 mm Hg, ou seja, 6 vezes mais baixa que a pressão arterial sistêmica. Devido aos efeitos gravitacionais, esse baixo valor de pressão pulmonar arterial faz com que o fluxo sanguíneo pulmonar, quando uma pessoa está em pé, não se distribua de maneira uniforme nos pulmões, de modo que o fluxo sanguíneo pulmonar é menor no ápice dos pulmões e maior na base.

No sistema arterial pulmonar, quando um indivíduo se encontra na posição ereta, conforme mencionado anteriormente, existe uma diferença de pressão hidrostática entre o ápice e a base do pulmão. Essa diferença de pressão equivale a uma coluna de sangue de 30 cm de altura e corresponde a 23 mm Hg (Figura 33.9), uma diferença grande para um sistema com baixa pressão, como é o caso do sistema arterial pulmonar (15 mm Hg). É por este motivo que o fluxo sanguíneo torna-se menor no ápice em relação à base do pulmão, pois a pressão arterial pulmonar precisa vencer a distância dessa coluna de sangue contra a força da gravidade.

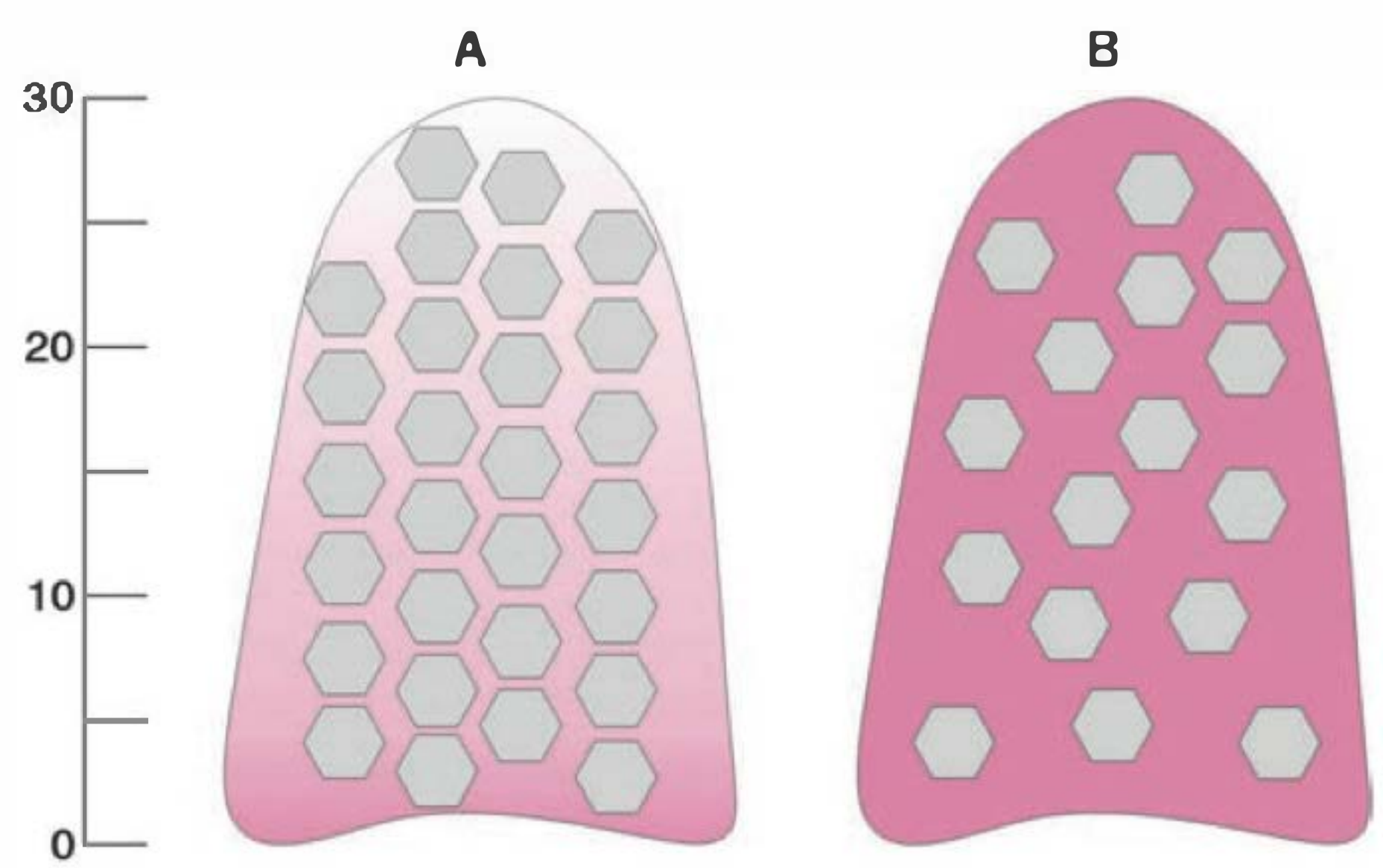


Fig. 33.9 Fluxo sanguíneo nos pulmões. Em (A), distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, e em (B), recrutamento e distensão de redes de capilares adicionais que são observados no exercício e em algumas patologias. Observe que em (B) o tom de vermelho se intensifica, representando o recrutamento de mais capilares, e os hexágonos, que representam os alvéolos, se distanciam uns dos outros representando a distensão dos vasos capilares.

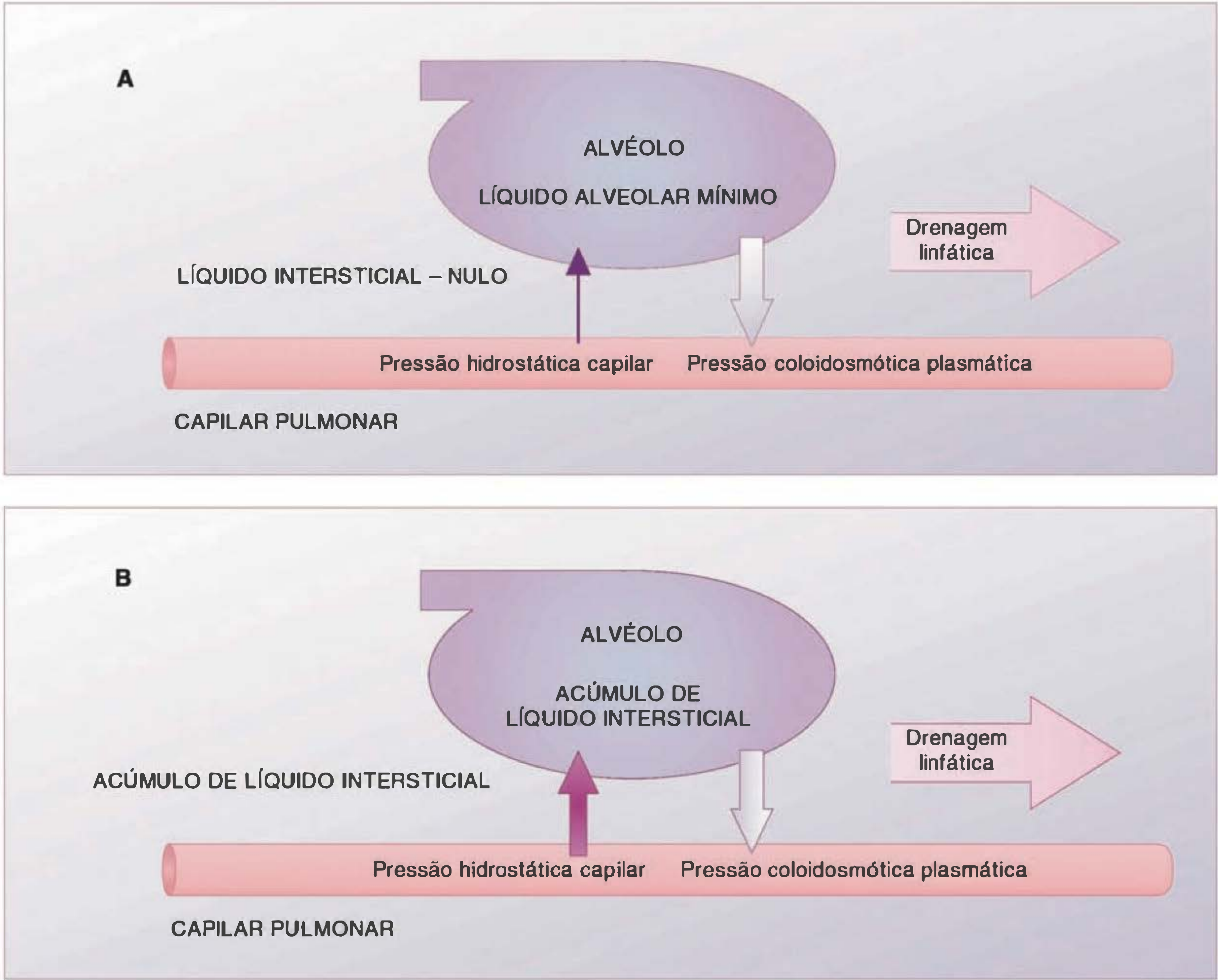


Fig. 33.10 Dinâmica capilar pulmonar. Pressões que determinam o movimento de líquido através dos capilares pulmonares.

No ápice dos pulmões o fluxo pode diminuir ao ponto em que os vasos capilares venham a colabar, porque a pressão capilar, que mantém os vasos expandidos, apresenta valores tão baixos que podem ser sobrepujados pela pressão alveolar dos gases (Figura 33.9), direcionando, como consequência, o fluxo sanguíneo para a base dos pulmões.

Fica mais fácil entender agora por que, durante o exercício, quando a pressão arterial sobe, as redes de capilares da parte superior do pulmão se abrem (Figura 33.9). A capacidade dos pulmões em recrutar redes de capilares adicionais durante o exercício é um exemplo da capacidade de reserva dos pulmões que, neste caso, garante maior área de superfície da membrana respiratória para as trocas gasosas e oxigenação do sangue. A capacidade de expansão (isto é, recrutamento por distensão) de toda a rede capilar pulmonar, tanto da base quanto do ápice, é outro exemplo da capacidade de reserva dos pulmões que garante também maior oxigenação do sangue. Essas capacidades de reserva

dos pulmões são também muito importantes em certas patologias que comprometem as trocas gasosas como, por exemplo, a fibrose e o enfisema.

Uma outra particularidade interessante sobre o fluxo sanguíneo pulmonar é o fato de que, diferentemente da rede capilar sistêmica, onde predomina a filtração, na rede capilar pulmonar fica favorecida a reabsorção de líquidos, sendo o volume do líquido intersticial da membrana respiratória praticamente nulo, uma condição essencial para as trocas gasosas. Essa dinâmica capilar diferenciada acontece somente porque a pressão capilar pulmonar, que é baixa (10 mm Hg), se opõe a uma pressão coloidosmótica plasmática maior (25 mm Hg) (Figura 33.10) que, por sua vez, direciona o movimento de líquido para o interior dos capilares pulmonares. Todavia, quando acontece um desbalanço dessas pressões através da membrana respiratória, no edema pulmonar, por exemplo, ocorre acúmulo de líquido no interstício e, em alguns casos, também no

Quadro 33.5 Doenças pulmonares que afetam as trocas gasosas

As doenças pulmonares podem ser classificadas em duas categorias: (1) doença obstrutiva (doenças das vias respiratórias), caracterizada por um aumento da resistência ao fluxo aéreo e (2) doença restritiva, caracterizada por redução do parênquima pulmonar acompanhada por redução da capacidade pulmonar total.*

Os principais distúrbios obstrutivos são asma, enfisema e bronquite crônica. Em pacientes com essas doenças a capacidade pulmonar total encontra-se normal ou aumentada, mas a característica é a redução da taxa de fluxo expiratório, resultado do estreitamento anatômico das vias respiratórias (asma) ou da perda da retração elástica pulmonar (enfisema). Em contraste, nas doenças restritivas, a capacidade pulmonar total é reduzida e a taxa de fluxo expiratório é normal. Um exemplo de distúrbio restritivo crônico é fibrose pulmonar idiopática.

Doenças Pulmonares Obstrutivas

Asma

A asma é caracterizada por broncoconstrição episódica (contração da musculatura lisa dos bronquíolos), reversível, resultante do aumento da responsividade da árvore traqueobrônquica a vários estímulos. Clinicamente, a asma manifesta-se por dispnéia (dificuldade de respiração), tosse e sibilos (um som semelhante a assobio suave durante a expiração). O episódio asmático freqüentemente está associado a manifestações alérgicas do paciente, por exemplo, a pólen, além de ainda poder ser iniciado por vários outros estímulos: (a) aspirina, (b) infecções pulmonares, principalmente aquelas causadas por vírus, (c) frio, (d) estresse psicológico, (e) exercício e (f) irritantes inalados como o dióxido de enxofre.

Enfisema

O enfisema é uma condição caracterizada por aumento permanente dos espaços aéreos distais dos bronquíolos terminais, acompanhado por destruição das suas paredes, das paredes alveolares e perda de elasticidade dos pulmões. O enfisema tem-se tornado uma das mais comuns doenças respiratórias, principalmente porque ocorre mais freqüentemente em fumantes do que em não-fumantes. Os efeitos fisiológicos do enfisema incluem aumento na resistência à passagem de ar (dificuldade de expirar o ar) e diminuição da capacidade de difusão dos gases através da membrana respiratória, devido à perda da área disponível para as trocas gasosas.

Fibrose

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) refere-se a um distúrbio pulmonar mal compreendido e de causa desconhecida, todavia tem sido associada à inalação crônica de partículas muito finas. A sequência proposta de eventos na FPI começa com alguma forma de lesão da parede alveolar ligada a um processo inflamatório, que resulta em edema intersticial e acúmulo de células inflamatórias (alveolite). Os fibroblastos então proliferam, e a fibrose progressiva dos septos alveolares e do exsudato alveolar resulta em disfunção da membrana respiratória (espessamento e rigidez) prejudicando as trocas gasosas.

*Capacidade pulmonar total (CPT) é a soma da capacidade vital mais o volume residual, sendo a capacidade vital (CV) a soma do volume de reserva inspiratório mais o volume de reserva expiratório mais o volume corrente.

Modificado de Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Fundamentos de Robbins — Patologia Estrutural e Funcional*. 6.^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

interior dos alvéolos pulmonares. Essa condição pode ser resultado de aumento da pressão hidrostática capilar, que pode ser observada, por exemplo, em quadros de insuficiência cardíaca descompensada.

Existe uma relação ótima entre ventilação alveolar e perfusão pulmonar necessária para a troca gasosa ideal expressa pelo quociente da ventilação alveolar pelo fluxo sanguíneo pulmonar (V/Q). Pense que seria inútil ventilar os alvéolos sem perfundi-los, ou perfundi-los sem ventilá-los. Contudo, para compreender melhor a relação ventilação/perfusão (V/Q), você deverá complementar seu estudo lendo o Capítulo 35.

Resumindo, podemos dizer que as trocas gasosas através da membrana respiratória podem ser descritas como limitadas pela difusão ou perfusão.

Finalizando, podemos ainda complementar este capítulo chamando sua atenção para dois pontos importantes que você estudará adiante:

1. A associação da ventilação alveolar com o fluxo sanguíneo pulmonar é um processo que envolve uma regulação local, que pode ser um mecanismo compen-

satório tanto do fluxo de ar quanto do fluxo sanguíneo. Células quimicamente sensíveis fazem esse ajuste, alterando o diâmetro dos vasos sanguíneos ou dos bronquíolos, questões que você compreenderá melhor quando ler o Capítulo 35.

2. A eficiência do processo de difusão simples pela membrana respiratória é aumentada pelas reações químicas que acontecem com o CO_2 no sangue e pelas ligações químicas reversíveis do O_2 e do CO_2 com a hemoglobina, que você compreenderá melhor quando ler o Capítulo 34.

LEITURA ADICIONAL

1. Goodman BE. Pulmonary and renal relationships: what should be taught? *Adv Physiol Educ* 2001; 25:15-28.
2. PeacockAJ, Jones PL. Gas exchange at extreme altitude: results from the British 40th Anniversary Everest Expedition. *Eur Respir J* 1997; 10:1439-1444.
3. West JB. Thoughts on the pulmonary blood-gas barrier. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285(3):L501-13.
4. West JB. A century of pulmonary gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(8):897-902.

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO E GÁS CARBÔNICO

Tania Cristina Pithon-Curi
Rui Curi

Membrana respiratória

Difusão do oxigênio e do gás carbônico

Difusão do oxigênio alveolar para o sangue pulmonar

Transporte do oxigênio no sangue

Pressão dos gases dissolvidos na água e nos tecidos

Fatores que determinam a pressão parcial de um gás dissolvido em um líquido

Difusão dos gases entre o ar alveolar e o plasma do capilar alveolar

Pressão do vapor de água

Transporte de oxigênio pela hemoglobina

Hemoglobina como tampão de oxigênio nos tecidos

Hemoglobina

Curva de dissociação do oxigênio e da hemoglobina

Fatores que afetam a curva de dissociação do oxigênio e da hemoglobina: temperatura, CO_2 , pH e a concentração de 2,3-DPG (2,3-difosfoglicerato) nas hemácias

Temperatura

Acidez

2,3-Difosfoglicerato reduz a afinidade do oxigênio à hemoglobina em adultos (HbA) mas não na hemoglobina fetal (HbF)

Transporte de CO_2 no sangue

gases respiratórios de importância fisiológica são o **gás carbônico** (CO_2) e o **oxigênio** (O_2). A difusão de O_2 e CO_2 ocorre através da membrana respiratória ou pulmonar. Esta, apesar de ser extremamente fina, possibilita a separação entre o ar alveolar e o sangue capilar. A membrana respiratória é constituída por quatro camadas: (1) o citoplasma do **pneumócito tipo I**; (2) a lâmina basal dessa célula; (3) a lâmina basal do capilar; e (4) o citoplasma da célula endotelial. Essas camadas são muito delgadas, de modo que a espessura total da membrana respiratória varia entre 1 e 1,5 μm . Geralmente, as duas lâminas basais se fundem, formando uma única membrana basal. Dessa forma, a pouca espessura da membrana respiratória permite a difusão rápida de gás carbônico e de oxigênio entre o ar alveolar e o sangue.

DIFUSÃO DO OXIGÊNIO E DO GÁS CARBÔNICO

Os gases difundem-se através da membrana respiratória movidos por diferença de pressão parcial. Quando a pressão parcial de um gás é maior em um ponto em relação a outro, quer seja em uma solução ou em mistura gasosa, um número maior de moléculas se desloca para a região de menor pressão. O movimento de moléculas, nessas condições, da região de maior para a de menor concentração, é chamado de **difusão**. Assim, a intensidade da difusão das moléculas de um dado gás nos líquidos e tecidos corporais é determinada pelas diferenças de pressão parcial entre os tecidos e capilares. Portanto, o oxigênio difunde-se dos alvéolos para o sangue dos capilares alveolares devido à pressão mais elevada de oxigênio (PO_2) nos alvéolos. O oxigênio transportado através do sangue apresenta maior PO_2 em relação ao interior das células nos tecidos periféricos; nesse caso, o oxigênio difunde-se dos capilares sanguíneos para o meio intracelular, passando através do interstício.

DIFUSÃO DO OXIGÊNIO ALVEOLAR PARA O SANGUE PULMONAR

A pressão parcial de oxigênio (PO_2) no alvéolo é, na média do ciclo respiratório, de 104 mm Hg, enquanto a PO_2 do

MEMBRANA RESPIRATÓRIA

As últimas porções da árvore brônquica denominam-se **bronquíolos terminais**. Estes se subdividem em dois ou mais **bronquíolos respiratórios** que constituem a transição entre a porção condutora do ar e a respiratória, onde ocorre a troca gasosa. Esses bronquíolos são tubos curtos que às vezes apresentam-se ramificados. No prolongamento da árvore respiratória, o número de alvéolos aumenta e a parede dos bronquíolos respiratórios passa a ser constituída apenas por **alvéolos**. Os pulmões apresentam aproximadamente 300 milhões de alvéolos, o que indica a enorme superfície interna do órgão, estimada em cerca de 140 m^2 .

Os alvéolos são estruturas de paredes delgadas, por onde os gases atmosféricos e sanguíneos podem difundir-se. Os

Quadro 34.1 Pressão parcial de um gás – definição

A pressão parcial de um gás ($P_{\text{gás}}$) em uma mistura gasosa é definida como o produto da pressão total (P_{total}) da mistura e a fração molar ($F_{\text{gás}}$) do gás. Assim, $P_{\text{gás}} = P_{\text{total}} \times F_{\text{gás}}$. Para exemplificar este conceito, podemos assumir que em um recipiente fechado há uma mistura de gases com 60% de nitrogênio, 30% de oxigênio e 10% de gás carbônico a uma pressão total de 100 mm Hg. A pressão parcial do oxigênio (P_{O_2}) é de $0,3 \times 100 = 30$ mm Hg. Utilizando o mesmo cálculo, a pressão parcial de nitrogênio (P_{N}) será de 60 mm Hg e a de gás carbônico (P_{CO_2}) será de 10 mm Hg.

sangue venoso é de cerca de 40 mm Hg. Tal diferença ocorre devido à difusão do oxigênio para o tecido à medida que o sangue flui. Como a PO_2 nos alvéolos é maior que nos capilares pulmonares, o oxigênio difunde-se dos alvéolos para os capilares. Assim, há elevação rápida da PO_2 sanguínea à medida que o sangue flui pelos capilares alveolares, que quase atinge 104 mm Hg, conforme mostrado na figura abaixo:

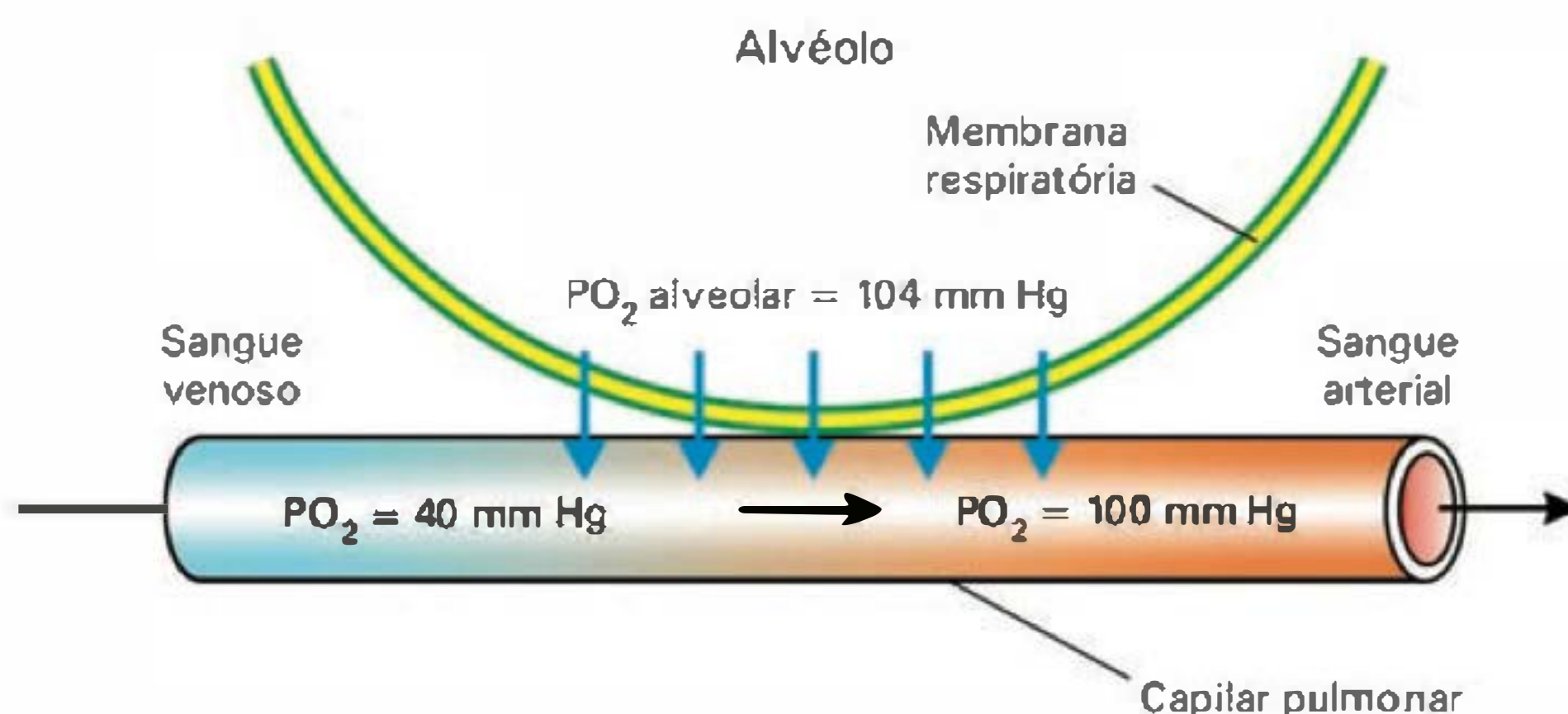


Fig. 34.1 Difusão do oxigênio alveolar para os capilares pulmonares. PO_2 , pressão parcial de oxigênio. (Modificado de Milhorn e Pulley. *Biophys J* 1968; 8:337.)

Vários fatores determinam a intensidade da difusão de gases através da membrana respiratória. Quanto maior a diferença de pressão parcial de um determinado gás entre uma face da membrana e a outra, maior será a intensidade da difusão. Se a pressão do gás no alvéolo é de 100 mm Hg, enquanto, no sangue, é de 99 mm Hg, a diferença de pressão será de apenas 1 mm Hg e a difusão será muito pequena. Caso a pressão parcial desse gás no sangue caia subitamente a zero, a diferença de pressão passa a ser de 100 mm Hg e a difusão aumenta 100 vezes.

Quanto maior a área da membrana respiratória, maior será a quantidade de gás que se difunde, em determinado período de tempo. Em algumas doenças pulmonares, como enfisema, grandes áreas dos pulmões são destruídas, com redução acentuada da superfície da membrana respiratória, podendo provocar insuficiência respiratória no paciente.

A membrana respiratória normal é suficientemente fina, de modo a permitir que o sangue venoso que chega aos capilares pulmonares possa atingir equilíbrio gasoso quase completo com o ar alveolar, em aproximadamente um quinto de segundo. Quanto mais delgada for a membrana, maior será a intensidade da difusão do gás.

Na congestão pulmonar, na pneumonia e em outras doenças pulmonares, a espessura dessa membrana e da camada líquida que reveste sua superfície alveolar aumenta. Nessas condições, o paciente entra em insuficiência respiratória porque os gases não podem difundir-se com intensidade suficiente através dessa membrana espessa. Se a condição clínica não for revertida rapidamente, há risco de morte.

Por fim, quanto maior a solubilidade do gás na membrana respiratória, maior é a velocidade com que este se difunde. A razão para isso é que, quando grandes quantidades de gás são dissolvidas em uma área determinada da membrana, quantidades proporcionalmente maiores desse gás poderão atravessá-la ao mesmo tempo. Segundo a **lei de Henry**, lei da solubilidade dos gases, a concentração de oxigênio dissolvido é proporcional a sua pressão parcial. O oxigênio é pouco solúvel em meio aquoso. Devido a isso, pouco oxigênio é dissolvido no plasma. O seu transporte no sangue ocorre principalmente na forma de oxi-hemoglobina, no interior dos eritrócitos (hemácias).

TRANSPORTE DO OXIGÊNIO NO SANGUE

Pressão dos gases dissolvidos na água e nos tecidos

Os gases dissolvidos na água ou nos tecidos também exercem pressões, já que as moléculas dissolvidas também se movem aleatoriamente, tendo energia cinética. Além disso, quando as moléculas de gás dissolvidas em um líquido deparam-se com uma superfície como a membrana celular, elas exercem sua própria pressão, da mesma forma que um gás que faz parte de uma mistura exerce sua própria pressão parcial individualmente. As pressões parciais dos gases dissolvidos são designadas por símbolos semelhantes aos utilizados para as pressões parciais dos gases no estado gasoso, isto é, PO_2 , PCO_2 , PN_2 , PH_2O , PHe e assim por diante.

Fatores que determinam a pressão parcial de um gás dissolvido em um líquido

A pressão parcial de um gás em solução é determinada não apenas por sua concentração, mas, também, pelo coeficiente de solubilidade do gás. Alguns tipos de moléculas, particularmente o dióxido de carbono, têm atração física, ou química, pelas moléculas de água, enquanto outras são repelidas. Quando moléculas têm atração pela água, um número muito maior pode dissolver-se, sem criar excesso de pressão no interior da solução. Por outro lado, no caso das moléculas que são repelidas, um número muito menor de moléculas dissolvidas será suficiente para criar pressões excessivas. Segundo esta lei, conhecida como **lei de Henry**, essas relações podem ser expressas pela seguinte fórmula:

$$\text{Concentração do gás} = \text{Pressão parcial} \times \text{Coeficiente de solubilidade}$$

Quando a pressão é expressa em atmosferas (uma atmosfera equivale a 760 mm Hg) e a concentração é expressa em volume de gás dissolvido em cada volume de água, os coeficientes de solubilidade para os gases respiratórios mais importantes à temperatura corporal são os seguintes:

Oxigênio	0,024
Dióxido de carbono	0,57
Monóxido de carbono	0,018
Nitrogênio	0,012
Hélio	0,008

Com base nesses dados, podemos constatar que o dióxido de carbono é pelo menos 20 vezes mais solúvel em água do que o oxigênio, enquanto o oxigênio é moderadamente mais solúvel do que qualquer um dos outros três gases.

Difusão dos gases entre o ar alveolar e o plasma do capilar alveolar

A pressão parcial de cada gás na mistura gasosa existente nos alvéolos tende a forçar as moléculas desse gás para dissolverem-se inicialmente na membrana alveolar, e, a seguir, no sangue dos capilares alveolares. Por outro lado, as moléculas do mesmo gás, que já estão dissolvidas no sangue, movem-se aleatoriamente no plasma, e algumas delas escapam de volta para os alvéolos. A velocidade com que escapam é diretamente proporcional à pressão parcial do gás no sangue.

A difusão efetiva do gás é determinada pela diferença entre as duas pressões parciais. Se a pressão parcial for maior no ar alveolar, como normalmente ocorre para o oxigênio, maior número de moléculas passará dos alvéolos para o sangue do que em sentido contrário. Por outro lado, se a pressão do gás for maior no estado dissolvido no sangue, o que ocorre, normalmente, para o dióxido de carbono, a difusão efetiva irá ocorrer para a fase gasosa existente nos alvéolos.

Pressão do vapor de água

Quando o ar não-umidificado penetra nas vias respiratórias, imediatamente ocorre evaporação de água da superfície dessas vias, umidificando o ar. Isso resulta do fato de que as moléculas de água, à semelhança das diferentes moléculas de gases dissolvidas, estão continuamente escapando da superfície da água para a fase gasosa. A pressão exercida pelas moléculas de água para escapar através da superfície é denominada pressão de vapor de água. Na temperatura corporal normal, de 37 °C, essa pressão de vapor é de 47 mm Hg. Quando a mistura gasosa já está totalmente umidificada, isto é, uma vez em “equilíbrio” com a água, a pressão parcial do vapor de água na mistura gasosa é, também, de 47 mm Hg. Essa pressão parcial, a exemplo das outras pressões parciais, é designada por P_{H_2O} .

A pressão do vapor da água depende da temperatura desta. Quanto maior a temperatura, maior a atividade cinética das moléculas e, portanto, maior a probabilidade de as moléculas de água escaparem da superfície da água, passando para a fase aquosa. Por exemplo, a pressão de vapor de água a 0 °C é de 5 mm Hg, e a 100 °C, de 760 mm Hg. Entretanto, o valor mais importante a lembrar é a pressão de vapor à temperatura corporal, que é de 47 mm Hg.

Com base nos aspectos mencionados, fica evidente que, quando a pressão do gás é maior em uma região do que em outra, o sentido da difusão efetiva será da região de pressão alta para aquela de pressão baixa. Portanto, o fluxo efetivo de difusão de um gás é igual ao número de moléculas que seguem o sentido predominante, menos o número de moléculas que se movem em sentido oposto. Esse valor é proporcional à diferença entre a pressão gasosa existente em cada uma das regiões, denominada diferença de pressão movente.

Além da diferença de pressão, outros fatores afetam a velocidade de difusão dos gases em um líquido. Dentre estes, podemos citar: (a) a solubilidade do gás no líquido, (b) a área de secção transversa do líquido, (c) a distância através da qual o gás deve difundir-se, (d) o peso molecular do gás, (e) a temperatura do líquido, (f) a viscosidade do líquido. Como a temperatura corpórea permanece freqüentemente constante, não é necessário ser considerada.

Quanto maior a solubilidade do gás, maior o número de moléculas disponíveis para a difusão sob determinada diferença de pressão. Assim como quanto maior a área da secção transversa da via de difusão, maior o número total de moléculas que irá se difundir. Por outro lado, quanto maior a distância através da qual as moléculas terão que se difundir, maior será o tempo gasto para a difusão das moléculas. Por fim, quanto maior a velocidade do movimento cinético das moléculas, que é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular, maior será o fluxo de difusão do gás. Portanto, o fluxo de difusão dos gases pode ser expresso pela seguinte fórmula:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{PM}}$$

Onde D é o fluxo de difusão, ΔP é a diferença de pressão entre as duas extremidades da via de difusão, A é a área de secção transversa da via, S, a solubilidade do gás, d, a distância de difusão, e PM, o peso molecular do gás.

Desta forma, as características do próprio gás determinam dois fatores da fórmula: a solubilidade e o peso molecular. Esses, por sua vez, determinam o coeficiente de difusão do gás, que é proporcional a S/\sqrt{PM} . Isto é, as velocidades relativas de difusão de diferentes gases nos mesmos valores de pressão são proporcionais a seus coeficientes de difusão. Tendo-se em vista que o coeficiente de difusão do oxigênio é 1, os coeficientes relativos de difusão de diferentes gases nos líquidos corporais são os seguintes: nitrogênio, 0,53; monóxido de carbono, 0,81; hélio, 0,95; e dióxido de carbono, 20,3.

Podemos verificar, na Tabela 34.1, que no ar dos alvéolos os gases não apresentam as mesmas concentrações do ar atmosférico. Existem alguns fatores que justificam essas diferenças. Podemos destacar que o ar alveolar é parcialmente substituído por ar atmosférico a cada respiração. Além disso, o oxigênio está sendo constantemente difundido para o sangue pulmonar a partir do ar alveolar. Outro fator importante é que o dióxido de carbono tem difusão constante do sangue pulmonar para os alvéolos. E, por fim, o ar atmosférico seco que penetra nas vias respiratórias é umidificado antes de chegar aos alvéolos.

Tabela 34.1 Valores da pressão parcial dos gases

	Ar Atmosférico (mm Hg)		Ar Umidificado (mm Hg)		Ar Alveolar (mm Hg)		Ar Expirado (mm Hg)	
N ₂	587,0	(78,62%)	563,4	(74,09%)	569,0	(74,9%)	566,0	(74,5%)
O ₂	159,0	(20,84%)	149,3	(19,67%)	104,0	(13,6%)	120,0	(15,7%)
CO ₂	0,3	(0,04%)	0,3	(0,04%)	40,0	(5,3%)	27,0	(3,6%)
H ₂ O	3,7	(0,50%)	47,0	(6,20%)	47,0	(6,2%)	47,0	(6,2%)
TOTAL	760,0	(100,00%)	760,0	(100,00%)	760,0	(100,00%)	760,0	(100,00%)

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO PELA HEMOGLOBINA

A estrutura quaternária da hemoglobina determina sua afinidade pelo oxigênio. Quando o oxigênio se liga à hemoglobina, as duas cadeias β se aproximam. Por outro lado, quando o oxigênio se solta, elas se afastam. O movimento das cadeias se associa a uma alteração na posição dos grupos heme, que ficam em um estado relaxado (R), favorável à ligação com o oxigênio, ou em um estado tenso (T), que diminui a ligação ao oxigênio.

Em uma amostra de sangue, a fração de hemoglobina na forma de oxi-hemoglobina é expressa como a porcentagem de saturação da hemoglobina. Por exemplo, se 55% de toda a hemoglobina presente na amostra de sangue está na forma de oxi-hemoglobina, esta amostra está 55% saturada.

Porcentagem de saturação =

Quantidade de O₂
ligada à Hb × 100

Quantidade máxima possível
de ligação do O₂ à Hb

A hemoglobina aumenta a capacidade do sangue em carrear oxigênio em cerca de 65 a 70 vezes acima da quantidade dissolvida no plasma. No momento em que o sangue passa pelos capilares dos tecidos, o oxigênio se dissocia da hemoglobina e se difunde para as células.

No homem, cada 100 mL de sangue contém cerca de 15 a 16 g de hemoglobina (Hb). Esse valor é, em média, 5 a 10% menor para as mulheres, que apresentam valores médios de 14 g de hemoglobina por 100 mL de sangue. Essa diferença na concentração de hemoglobina contribui para a menor capacidade aeróbia das mulheres.

O transporte global do oxigênio dos alvéolos para a célula tecidual implica três eventos distintos: (1) difusão do oxigênio dos alvéolos para o sangue pulmonar; (2) transporte do O₂ no sangue pelas artérias até os capilares teciduais; e (3) difusão do oxigênio dos capilares para as células teciduais.

Durante o período muito curto em que o sangue permanece nos capilares alveolares, da ordem de apenas 1 segundo, esse atinge PO₂ de cerca de 100 mm Hg, quase igual ao valor dos próprios alvéolos. No território sistêmico, o oxigênio se difunde, através da membrana capilar e dos espaços teciduais, para as células dos tecidos. A razão para essa direção da difusão é que a pressão parcial do oxigênio nas células é muito baixa (cerca de 20 mm Hg), devido ao metabolismo celular, que transforma o O₂ em gás carbônico e água. Desta maneira, a diferença de pressão parcial do

oxigênio de 80 mm Hg (100 mm Hg nos vasos e 20 mm Hg nos tecidos) favorece a difusão deste para os tecidos.

Assim, quando o oxigênio se difunde dos pulmões para o sangue, uma pequena proporção fica em solução no plasma e nos glóbulos vermelhos, mas quantidade de oxigênio 60 vezes maior combina-se imediatamente com a hemoglobina dos glóbulos vermelhos. Do total de oxigênio transportado no sangue, apenas uma pequena fração é dissolvida (Figura 34.2).

Cada litro (L) de sangue arterial contém aproximadamente 3 mL de oxigênio dissolvido (1,5%) e 197 mL de oxigênio ligado à hemoglobina (98,5%), totalizando 200 mL de oxigênio transportado. Considerando um débito cardíaco de 5 L/min, a quantidade de oxigênio transportada no sangue para os tecidos é de 1.000 mL por minuto.

Total de oxigênio transportado para os tecidos por minuto

5 L/min × 200 mL O₂/L = 1.000 mL O₂/min

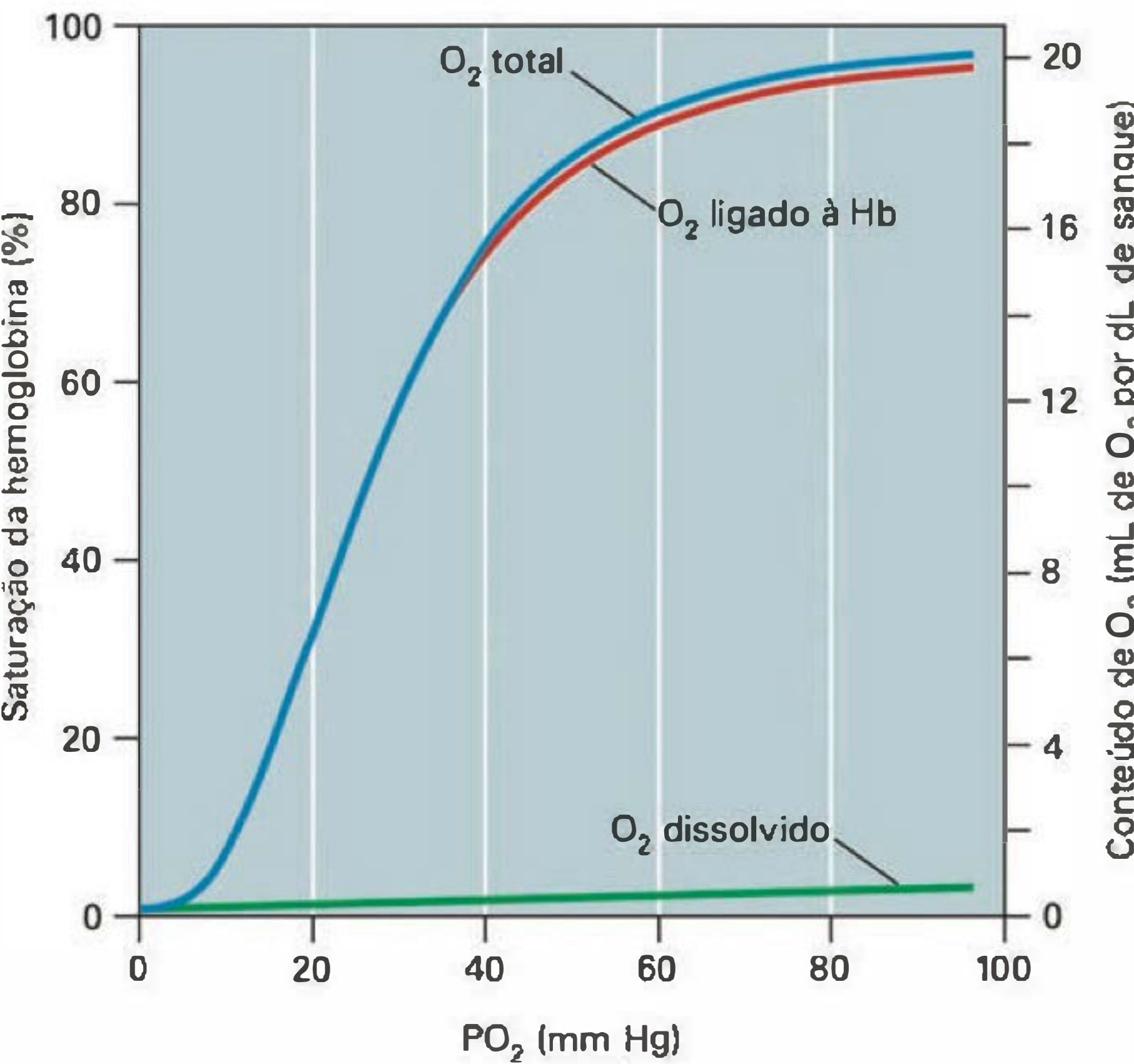


Fig. 34.2 Curva de dissociação da hemoglobina (Hb) – O₂. O conteúdo de oxigênio (O₂) está no eixo y.

HEMOGLOBINA COMO TAMPÃO DE OXIGÊNIO NOS TECIDOS

Para que a função celular ocorra em sua intensidade normal, as concentrações de todas as substâncias nos líquidos extracelulares devem permanecer relativamente constantes. Uma das funções da hemoglobina é a de manter a pressão do oxigênio nos tecidos em torno de 20 a 45 mm Hg. Isso pode ser explicado pelo fato de que, à medida que o sangue flui pelos capilares teciduais, 27% do oxigênio é perdido pela hemoglobina, o que faz com que sua saturação caia para 70%. Cada 100 mL de sangue que passam pelos tecidos, normalmente, liberam cerca de 5 mL de oxigênio para as células. Durante o exercício intenso, essa liberação pode aumentar até 15 a 18 mL para cada 100 mL de sangue que passa pelos tecidos musculares. Conforme demonstrado na Figura 34.3, a quantidade de oxigênio ligada à hemoglobina chega próximo de 20 vol% no sangue arterial, cai para cerca de 14 vol% no sangue venoso normal e para cerca de 4 vol% no sangue venoso durante o exercício físico. Assim, sem qualquer aumento do fluxo sanguíneo, a quantidade de oxigênio que é transportada para os tecidos, em períodos de muita necessidade, pode ser elevada em mais de três vezes. O débito cardíaco pode aumentar em até cinco vezes nos períodos de estresse, quando aumenta a atividade simpática, como ocorre no exercício físico. Nesse caso, a quantidade de oxigênio transportada para os tecidos pode ser elevada de até 15 a 20 vezes em relação à condição basal. Parte desse aumento corresponde ao incremento do coeficiente de utilização e parte ainda maior pelo aumento do débito cardíaco.

Hemoglobina

Um indivíduo adulto sadio apresenta a hemoglobina (Hb) denominada HbA, que começa a ser produzida imediatamente antes do nascimento ou logo após. A hemoglobina (Hb) é um tetrâmero com peso molecular de aproximadamente 68 kDa. Cada monômero consiste em um **grupamento**

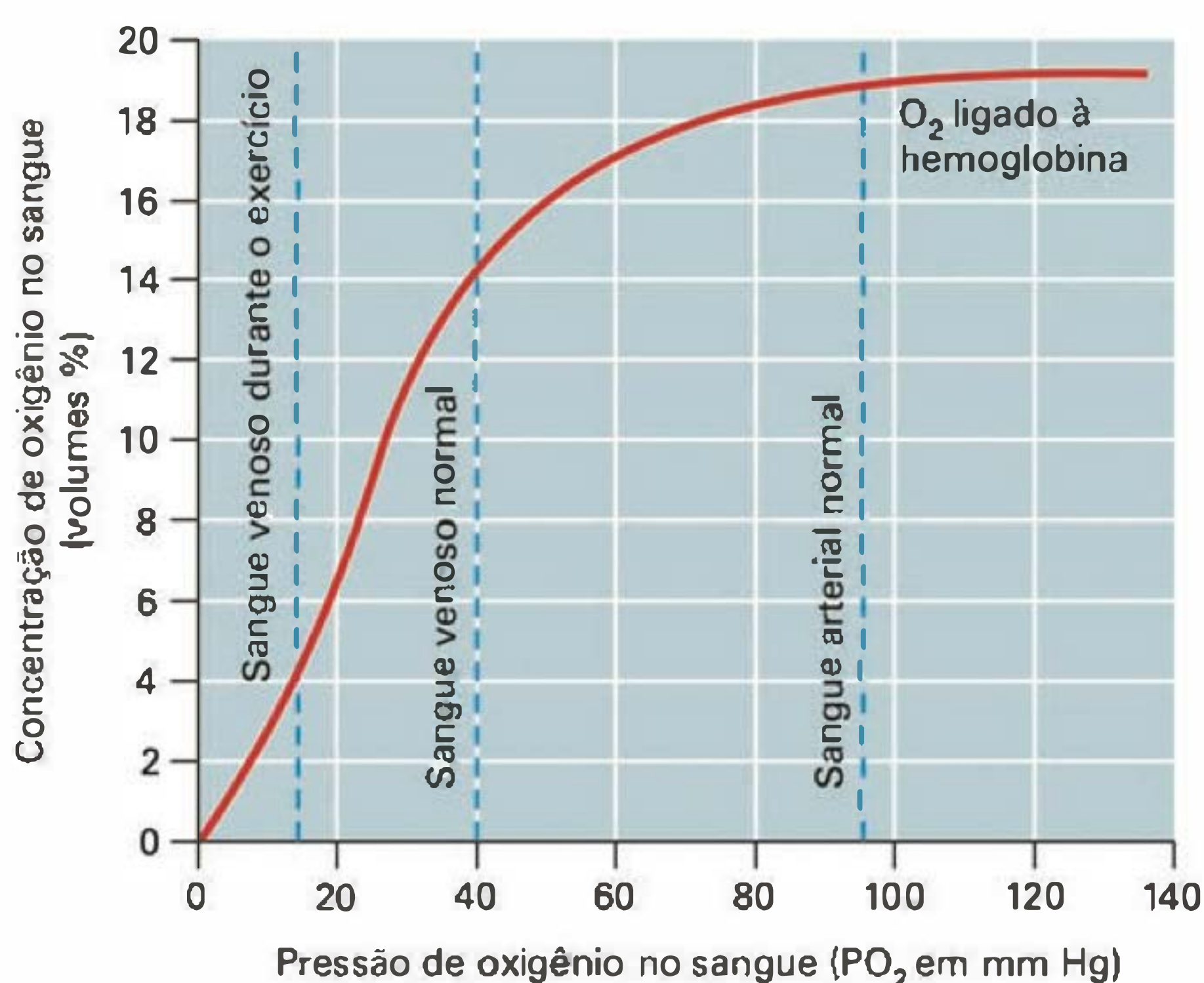


Fig. 34.3 Efeito da PO_2 sanguínea sobre a quantidade de oxigênio que se liga à hemoglobina em cada 100 mililitros de sangue.

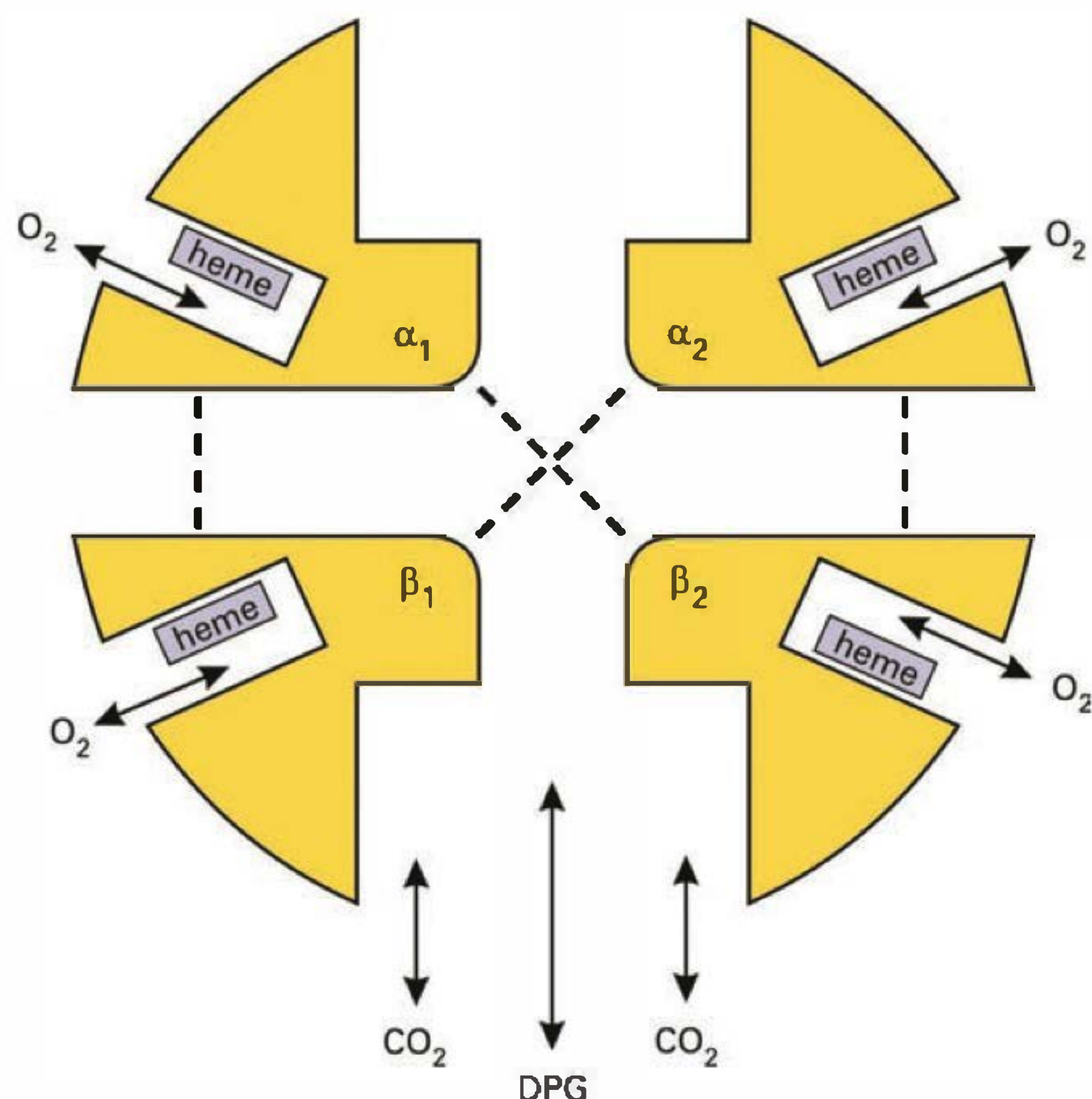


Fig. 34.4 Representação da molécula de hemoglobina; a globina compreende quatro cadeias peptídicas indicadas por α_1 , α_2 , β_1 e β_2 . As linhas pontilhadas indicam as várias forças de interação entre as cadeias peptídicas. Os locais de ligação para oxigênio (O_2), gás carbônico (CO_2) e difosfoglicerato (DPG) estão indicados, mostrando que eles não competem pelo mesmo sítio.

mento heme e uma **globina** (Figura 34.4). O grupamento heme é uma porfirina com um único átomo de ferro. A globina é um polipeptídeo, cada um com uma cadeia alfa (α) (141 aminoácidos) ou uma cadeia beta (β) (146 aminoácidos). A homologia entre as cadeias α e β é suficiente para que tenham conformações similares, uma série de sete hélices envolvendo um único grupamento heme. Então, a molécula completa da hemoglobina apresenta uma relação estequiométrica de duas cadeias α (heme) e duas β (heme) e pode ligar-se a quatro moléculas de oxigênio, uma para cada átomo de ferro (Figura 34.4). As células precursoras de eritrócitos, os reticulócitos, que sintetizam Hb, coordenam a produção das cadeias α , β e heme.

Heme é um termo geral para o metal ferro quelado a um anel de porfirina. No caso da hemoglobina, o metal ferro está no estado ferroso (Fe^{2+}). A porfirina consiste em quatro anéis pirrólicos que, através dos seus átomos de nitrogênio, coordenam a ligação com Fe^{2+} , porque o complexo ferro-porfirina é rico em um conjugado de duplas ligações, que absorve fótons de energia relativamente baixa (p. ex., luz visível). A interação entre O_2 , Fe^{2+} e porfirina forma um complexo vermelho como no sangue arterial, que se torna púrpura quando o oxigênio é liberado aos tecidos, como no sangue venoso.

A hemoglobina pode ligar-se ao oxigênio somente quando o átomo de ferro está no estado ferroso. O Fe^{2+} na hemoglobina pode oxidar-se a Fe^{3+} , espontaneamente ou sob a influência de alguns componentes, tais como os nitritos ou sulfonamidas. O resultado dessa oxidação é a formação da metemoglobina (metHb), que contém Fe^{3+} , sendo incapaz de ligar-se ao oxigênio. Nas células verme-

Quadro 34.2 Interação da Hb com o oxigênio

O microambiente proporcionado pela porção globina da hemoglobina é fundamental para a interação do O_2 com a hemoglobina. Essa interação é reversível, permitindo que a captura e a liberação do oxigênio ocorram repetidamente. A interação do oxigênio com o Fe^{2+} livre normalmente produz Fe^{3+} ; o exemplo mais simples disso é a ferrugem. Mesmo com heme isolado, o oxigênio oxida irreversivelmente Fe^{2+} a Fe^{3+} . Entretanto, como o heme faz parte da Hb e estando estruturalmente entre os aminoácidos da globina, o O_2 liga-se reversivelmente ao Fe^{2+} . O resíduo decisivo é a histidina, que liga-se ao Fe^{2+} e doa carga negativa que estabiliza o complexo $Fe^{2+}-O_2$. A histidina também é fundamental para transmitir, para o restante do tetrâmero de Hb, a informação de que uma molécula de O_2 está ligada ao Fe^{2+} . Quando os quatro hemes da Hb estão livres do O_2 , cada Fe^{2+} está aproximadamente a 0,06 nm sobre o anel plano desta porfirina. Além disso, o próprio anel da porfirina está distorcido, no sentido para o alto e ao seu centro, em direção ao Fe^{2+} e histidina. Então, a ligação Fe^{2+} -histidina está sob tensão na desoxi-hemoglobina. Esta tensão é transmitida para o restante da subunidade α ou β e desta para o restante da molécula de Hb. De fato, os vários componentes do tetrâmero da Hb estão tão intimamente interligados que nenhuma subunidade pode sair deste estado de tensão (T). Quando o grupo heme está no estado T, a hemoglobina apresenta afinidade muito baixa para o oxigênio.

Quando uma molécula de O_2 liga-se a um dos átomos de Fe^{2+} , este tende a mover-se para o plano do anel da porfirina. Como consequência, o anel da porfirina fica mais achatado e diminui a tensão da ligação do Fe^{2+} com a histidina. A energia de ligação do oxigênio à hemoglobina atinge grau máximo de afinidade quando as quatro subunidades da hemoglobina estão ligadas ao oxigênio. No estado R (Relaxado), com o heme achatado, a hemoglobina apresenta afinidade ao oxigênio de aproximadamente 150 vezes maior do que no estado T (Tenso). Então, quando a PO_2 é zero, todas as moléculas de hemoglobina estão no seu estado T e apresentam baixa afinidade ao oxigênio. Quando a PO_2 é muito alta, todas as moléculas de hemoglobina estão no estado R e têm alta afinidade ao oxigênio. Porém, quando os valores de PO_2 são intermediários, existe equilíbrio entre as moléculas de hemoglobina nos estados T e R.

lhas do sangue, o heme contém a enzima **metemoglobina** redutase, que usa a forma reduzida da nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) para reduzir metHb a Hb; então, somente cerca de 1,5% da hemoglobina total está no estado de metHb. Em alguns casos raros em que há deficiência genética dessa enzima, a metHb pode representar 25% ou mais do total da Hb. Tal deficiência resulta na diminuição da capacidade de transportar oxigênio, levando à hipóxia do tecido.

CURVA DE DISSOCIAÇÃO DO OXIGÊNIO E DA HEMOGLOBINA

Como já citado anteriormente, em condições normais, cerca de 98% do oxigênio é transportado dos pulmões para os

Quadro 34.3 Eritropoietina

A eritropoietina é uma glicoproteína de 34 kDa que é produzida principalmente por fibroblastos do córtex e medula dos rins. A eritropoietina estimula a produção de pró-eritroblastos na medula óssea, bem como o desenvolvimento das células vermelhas a partir das suas células progenitoras. Esta é a razão pela qual a falência renal causa redução da produção desse fator, levando à anemia. Durante a vida fetal, o fígado, e não os rins, produz eritropoietina. Mesmo no adulto, as células de Kupffer do fígado produzem este fator de crescimento.

A diminuição da PO_2 nos rins estimula a síntese de eritropoietina. A síntese desse fator de crescimento é aumentada na anemia. Ocorre aumento da síntese também quando o fluxo de sangue nos rins diminui. O mesmo incremento na síntese de eritropoietina é observado quando há hipóxia no sistema nervoso central, como ocorre nas doenças pulmonares e em altitudes elevadas. Em todas essas condições, a redução da PO_2 local estimula a sua síntese.

Além da hipóxia local, vários hormônios e outros agentes estimulam a produção da eritropoietina. Prostaglandina E_2 e adenosina estimulam a síntese da eritropoietina. Noradrenalina e hormônios tireoidianos também estimulam a síntese desse fator de crescimento. Os andrógenos estimulam e os estrógenos inibem a sua síntese. Esta é a razão pela qual as mulheres apresentam hematócrito menor que o dos homens.

tecidos ligado à hemoglobina nos eritrócitos; os 2% restantes são dissolvidos no plasma. O oxigênio liga-se à porção heme da molécula de hemoglobina frouxamente e de modo reversível. Assim, quando os eritrócitos do sangue passam em uma região de alta PO_2 , como, por exemplo, nos capilares pulmonares, o oxigênio liga-se à hemoglobina, mas, se essas células passam numa região de baixa PO_2 , como nos capilares dos tecidos, o oxigênio dissocia-se da hemoglobina. Esse é o mecanismo básico para o transporte do oxigênio dos pulmões para os tecidos.

Na curva de dissociação/associação do oxigênio da hemoglobina ocorre aumento progressivo da porcentagem de hemoglobina ligada ao oxigênio quando há aumento da PO_2 . Esse processo é denominado saturação porcentual da hemoglobina. Como o sangue que deixa os pulmões e penetra nas artérias sistêmicas apresenta PO_2 de cerca de 95 mm Hg, pode-se constatar, a partir da curva, que a saturação com oxigênio do sangue arterial sistêmico é de cerca de 97%. Por outro lado, no sangue venoso que retorna dos tecidos periféricos, a PO_2 é de cerca de 40 mm Hg, sendo a saturação da hemoglobina de cerca de 75%.

FATORES QUE AFETAM A CURVA DE DISSOCIAÇÃO DO OXIGÊNIO E DA HEMOGLOBINA: TEMPERATURA, CO_2 , pH E A CONCENTRAÇÃO DE 2,3-DPG (2,3-DIFOSFOGLICERATO) NAS HEMÁCIAS

Tecidos metabolicamente ativos não somente apresentam alta demanda de oxigênio, como também elevam

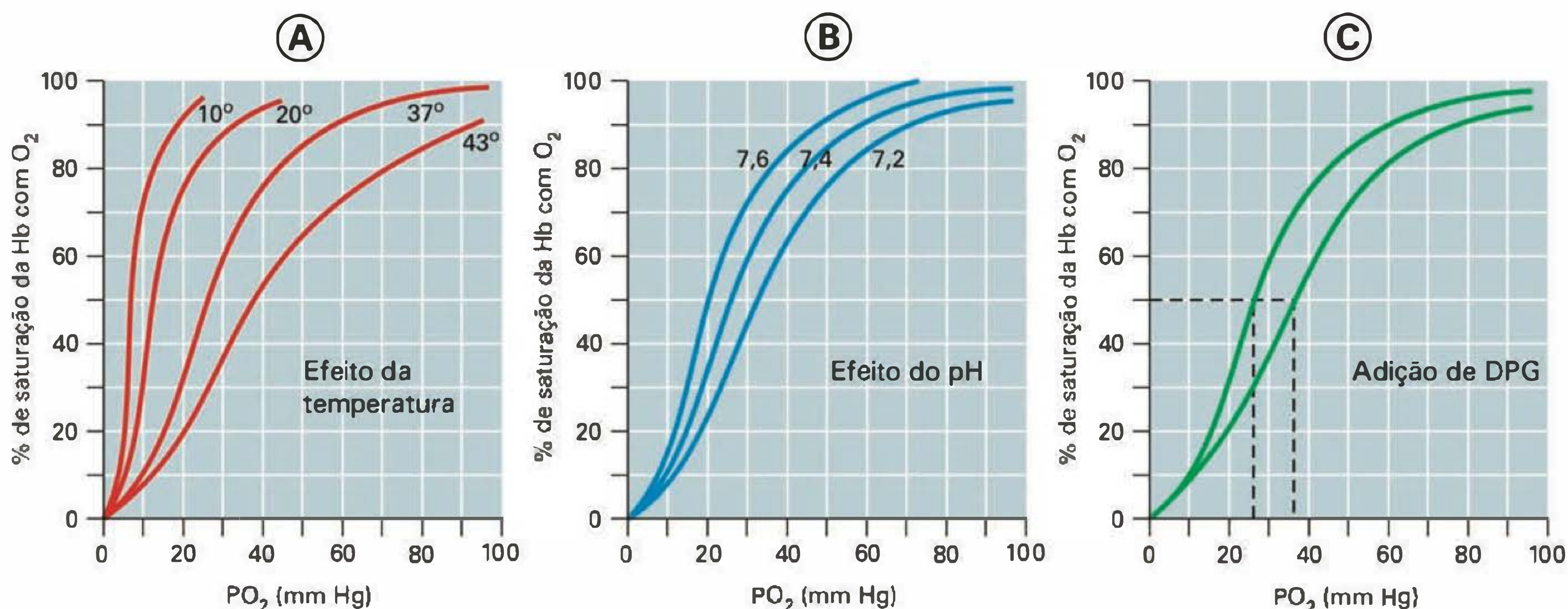


Fig. 34.5 Variações da curva de dissociação da HbO₂. (A) Efeito de modificações na temperatura. (B) Efeito de modificações no pH sanguíneo. (C) A adição de difosfoglicerato (DPG) desvia a curva para a direita, diminuindo a afinidade do O₂ pela Hb e facilitando a liberação do O₂ aos tecidos.

a temperatura corporal, produzem grande quantidade de CO₂ e causam redução do pH no sangue. A molécula de hemoglobina é sensível aos três fatores, elevação da temperatura e da PCO₂ e redução do pH, que ocorre como consequência da atividade metabólica dos tecidos (Figura 34.5). Esses três fatores diminuem a afinidade do oxigênio à hemoglobina, e não agem no sítio heme, mas o efeito ocorre por modificação no equilíbrio entre os estados T e R da hemoglobina, reduzindo a afinidade do estado T. Como resultado do efeito desses fatores, em tecidos metabolicamente ativos, a hemoglobina dos capilares periféricos libera mais oxigênio do que usualmente, enquanto em tecidos menos ativos ocorre o inverso. Nos capilares pulmonares, onde a temperatura é menor do que nos tecidos ativos, a PCO₂ é relativamente baixa e o pH é elevado; essas mesmas propriedades contribuem aumentando a ligação do O₂ à hemoglobina.

Temperatura

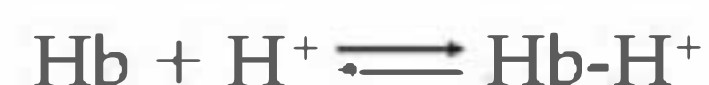
O aumento da temperatura causa dissociação do oxigênio da hemoglobina, levando ao desvio da curva para a direita. A diminuição da temperatura apresenta efeito oposto. Comparando-se as curvas de associação do oxigênio à hemoglobina apresentadas na Figura 34.5, verifica-se que a quantidade de oxigênio ligada à hemoglobina se torna progressivamente menor em altas temperaturas. Em outras palavras, altas temperaturas diminuem a afinidade do oxigênio à hemoglobina, facilitando a liberação do O₂ aos tecidos. Um mecanismo possível para esse efeito da temperatura seria através de pequenas mudanças dos valores de pK na cadeia lateral de vários aminoácidos, causando modificações de carga elétrica, levando à modificação conformacional.

Os músculos ativos alcançam até 40 °C de temperatura. Temperaturas muito baixas podem ocorrer na pele exposta ao frio extremo.

Acidez

Em 1904, Christian Bohr, um fisiologista, e o pai da física atômica Niels Bohr observaram que a acidose metabólica modificava a curva de dissociação do oxigênio à hemoglobina para a direita. Essa diminuição da afinidade do oxigênio tornou-se conhecida como efeito Bohr. Uma pequena acidose metabólica ocorre fisiologicamente nos eritrócitos dos capilares sistêmicos. Nesses, a PCO₂ plasmática elevada provoca aumento do CO₂ no interior dos eritrócitos, levando a uma queda no pH intracelular. Outros metabólitos ácidos podem também diminuir o pH extracelular e, por conseguinte, o pH intracelular. Assim, essa acidose respiratória intracelular apresenta dois componentes: a diminuição do pH e o aumento da PCO₂. Ambos contribuem para uma mudança à direita da curva de dissociação do oxigênio à hemoglobina observada por Bohr.

O efeito da acidose *per se* sobre a curva de dissociação do oxigênio à hemoglobina é algumas vezes chamado de efeito pH-Bohr, considerado pela maioria como efeito Bohr. Não é surpresa observar que a hemoglobina é sensível a modificações no pH, uma vez que esta é um notável tampão de H⁺.



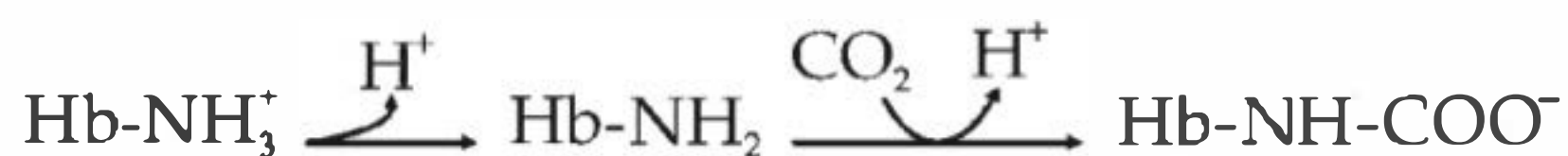
Embora a hemoglobina apresente muitos grupos com capacidade de receber H⁺, importantes são aqueles com valores de pK na média do pH fisiológico. Quando acidifica-se uma solução, aumenta-se a razão [Hb-H⁺]/[Hb] e modifica-se a conformação da molécula de hemoglobina, diminuindo então a sua afinidade ao oxigênio:



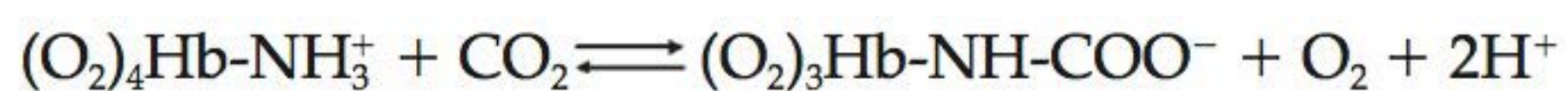
Esse é um exemplo extremo no qual o H⁺ foi adicionado em quantidades suficientes para causar liberação das moléculas de oxigênio da hemoglobina. Em con-

dições fisiológicas, a ligação de aproximadamente 0,7 mol de H^+ induz a liberação de 1 mol de oxigênio. Essa propriedade é importante nos tecidos periféricos, onde a concentração de H^+ ($[H^+]$) é alta. O oposto também é verdadeiro. O oxigênio ligado causa modificação conformacional da molécula de hemoglobina, diminuindo a afinidade desta ao íon H^+ , como ocorre nos capilares pulmonares.

Dióxido de carbono. O efeito isolado da alta concentração de gás carbônico (hipercapnia) sobre a curva de dissociação do oxigênio à hemoglobina representa uma pequena porção do efeito Bohr. Quando a PCO_2 aumenta, o CO_2 combina-se com aminoácidos não-protonados da hemoglobina ($Hb-NH_2$) para formar grupos carbamino ($Hb-NH-COO^-$). Embora a hemoglobina apresente outros grupos amino, somente quatro grupos amino-terminais da cadeia de globina são suscetíveis a uma formação apreciável de carbamino, as cadeias β mais do que as cadeias α (Figura 34.4). Uma vez que os grupos amino estão na forma protonada ($Hb-NH_3^+$) em equilíbrio com a não-protonada, a reação do CO_2 com $Hb-NH_2$ tende a trocar Hb pela forma $Hb-NH_3^+$ para a forma $Hb-NH-COO^-$:



O efeito completo da formação carbamino é, portanto, uma troca na carga negativa da cadeia lateral de um aminoácido, causando mudança na conformação da hemoglobina e reduzindo sua afinidade ao oxigênio:



Desta maneira, um aumento na PCO_2 causa liberação do oxigênio da hemoglobina, o que ocorre nos tecidos periféricos. Inversamente, um aumento da PO_2 causa liberação do CO_2 da hemoglobina, o que ocorre nos pulmões.

Em resumo, a curva de dissociação $Hb-O_2$ desvia-se para direita sob o efeito das condições predominantes nos capilares dos tecidos metabolicamente ativos, pois neste há aumento da temperatura, diminuição do pH e aumento da PCO_2 . Esses desvios para a direita indicam a redução da afinidade da hemoglobina ao oxigênio. Portanto, altas taxas metabólicas nos tecidos promovem liberação do oxigênio da hemoglobina, como ocorre no músculo esquelético durante o exercício físico. Assim, o sangue somente libera quantidades apreciáveis de oxigênio quando atinge os tecidos periféricos. Por outro lado, na maioria das arteríolas periféricas, altas concentrações de dióxido de carbono (hipercapnia) e acidose são também potentes estímulos para a **vasodilatação**, aumentando o aporte do oxigênio para os tecidos metabolicamente ativos.

2,3-Difosfoglicerato reduz a afinidade do oxigênio à hemoglobina em adultos (HbA) mas não na hemoglobina fetal (HbF)

A síntese de 2,3-difosfoglicerato ocorre a partir da via glicolítica nas hemácias. Conforme demonstrado na Figura 34.6, a via glicolítica na maioria das células

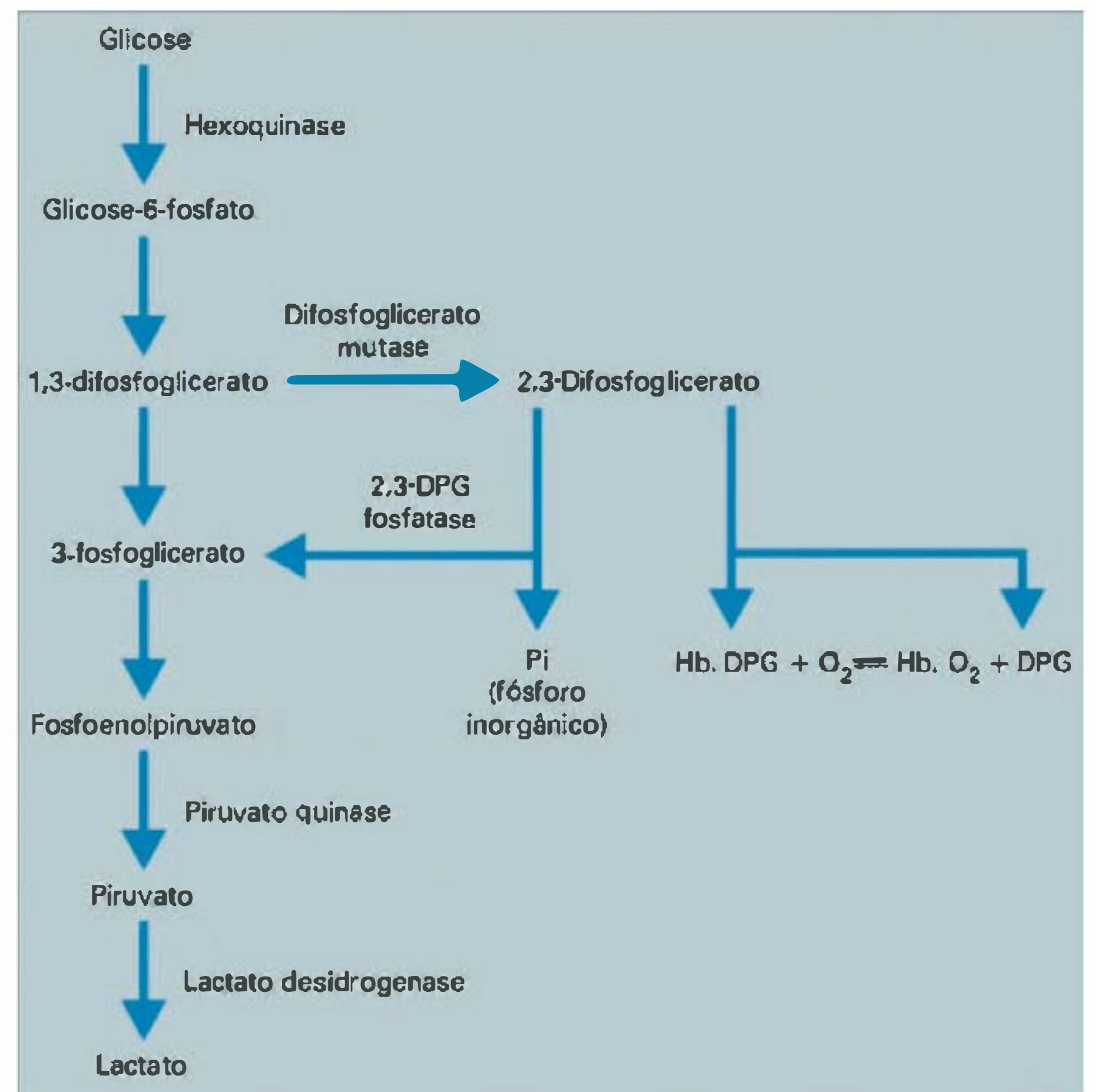


Fig. 34.6 Formação do 2,3-difosfoglicerato nas hemácias. A cadeia vertical à esquerda mostra a via glicolítica, como ocorre em células que não são hemácias. Nas hemácias, a enzima difosfoglicerato mutase catalisa a conversão da maior parte do 1,3-difosfoglicerato para 2,3-difosfoglicerato. A fração deste último, não ligada à Hb desoxigenada, converte-se em 3-difosfoglicerato. A enzima que catalisa a formação de 2,3-DPG é fortemente inibida pelo 2,3-DPG livre; dessa maneira, o conteúdo de 2,3-DPG livre pode controlar sua própria formação, por exemplo, quando uma maior quantidade de DPG é ligada à Hb desoxigenada, a concentração de DPG livre cai, acelerando sua formação.

não gera 2,3-difosfoglicerato. Trata-se, portanto, de uma característica das células vermelhas do sangue. A afinidade da hemoglobina para o oxigênio é sensível à presença do 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), e, em menor extensão, à presença de fosfatos orgânicos como a adenosina trifosfato (ATP). A concentração de 2,3-DPG no plasma é muito próxima daquela da hemoglobina. O 2,3-DPG liga-se à hemoglobina numa estequiometria de 1:1, interagindo com a cavidade central formada pelas duas cadeias β (Figura 34.4). Em pH fisiológico, o 2,3-DPG tem em média 3,5 cargas negativas, que interagem com as oito cargas positivas dos aminoácidos da sua cavidade central. Contudo, a ligação com o oxigênio modifica a forma da cavidade central, desestabilizando a ligação DPG-hemoglobina. Por outro lado, a ligação da 2,3-DPG à hemoglobina desestabiliza a interação desta com o oxigênio, desviando a reação abaixo para a direita e liberando oxigênio:



Esse efeito do 2,3-DPG sobre a afinidade do oxigênio à hemoglobina é importante na hipóxia e no entendimento da fisiologia da hemoglobina fetal. A diminui-

Quadro 34.4 Particularidades da ligação dos gases à Hb

Resumidamente, o desvio da curva de saturação da Hb pelo oxigênio para a direita favorece a liberação deste gás aos tecidos. O desvio para a direita ocorre por: (1) aumento de íons hidrogênio; (2) aumento de CO_2 ; (3) aumento da temperatura; (4) aumento do DPG.

A hemoglobina presente nos eritrócitos fetais (HbF) apresenta afinidade mais alta ao oxigênio em relação à hemoglobina dos adultos (HbA). Essa diferença é fundamental para o feto, pois este precisa do oxigênio presente no sangue materno da placenta. A diferença crucial é que a cadeia γ da HbF liga-se a 2,3-DPG menos avidamente do que a cadeia β da HbA. Com menos 2,3-DPG ligado, a curva de dissociação da HbF é desviada para a esquerda.

O oxigênio não é o único gás que pode ligar-se ao Fe^{2+} da hemoglobina; monóxido de carbono (CO), óxido nítrico (NO) e gás sulfídrico (H_2S) também podem ligar-se a esta. Em envenenamento, o monóxido de carbono liga-se à hemoglobina com maior afinidade, que é aproximadamente 200 vezes mais alta que a do O_2 , reduzindo então a capacidade do sangue em transportar este último gás. Outra razão do efeito tóxico do CO é que este é um ligante da hemoglobina, e desvia a dissociação da Hb-O_2 para a esquerda. Então, quando a hemoglobina alcança os capilares periféricos no envenenamento com CO, a afinidade da ligação ao oxigênio é tão elevada que este permanece ligado à molécula, não sendo liberado ao tecido.

ção da PO_2 nas células vermelhas do sangue estimula a glicólise, levando a uma diminuição da concentração de 2,3-DPG. Condições como hipóxia crônica, anemia e aclimatação em altas altitudes estão associadas com um aumento na concentração de 2,3-DPG, então, diminuindo a afinidade do O_2 à hemoglobina. Em PO_2 relativamente alta no alvéolo, onde a curva de dissociação da Hb-O_2 está no platô, esta diminuição na afinidade do oxigênio reduz apenas ligeiramente a captação de oxigênio. Entretanto, em baixa PO_2 nos tecidos periféricos, onde a curva de dissociação de Hb-O_2 é exponencial, essa diminuição na afinidade do O_2 aumenta consideravelmente a liberação do oxigênio. Assim, o aumento do 2,3-DPG causa redução pequena na captação de oxigênio dos pulmões, enquanto este aumenta substancialmente a liberação do oxigênio nos tecidos periféricos.

TRANSPORTE DE CO_2 NO SANGUE

O sangue transporta dióxido de carbono de três maneiras:

1. **Dióxido de carbono dissolvido:** segundo a lei de Henry, lei da solubilidade dos gases, o CO_2 é dissolvido na ordem de 1 milimolar tanto no plasma como nas células vermelhas do sangue. Assim, cerca de 5% do CO_2 é transportado no sangue arterial na forma de gás.
2. **Bicarbonato:** o HCO_3^- pode formar-se de três maneiras. Na primeira, H_2CO_3 pode dissociar-se em HCO_3^- e H^+ . Na segunda, CO_2 pode combinar-se diretamente com OH^- para formar HCO_3^- ; essa reação é catalisada

pela anidrase carbônica. Na terceira, o HCO_3^- forma-se quando o carbonato combina-se com o H^+ . No sangue arterial, a concentração de HCO_3^- é de 24 mM. O HCO_3^- representa aproximadamente 90% do total de CO_2 transportado no sangue.

3. **Componentes carbamino:** o mais importante componente carbamino é **carbamino hemoglobina** (Hb-NH-COO^-), pois o CO_2 reage rapidamente e reversivelmente com grupos de aminoácidos livres da hemoglobina. No sangue arterial, os componentes carbamino representam aproximadamente 5% do CO_2 .

A concentração total de CO_2 do sangue arterial é de aproximadamente 26 mM, ou 48 mL deste gás em 100 mL de sangue (medido em STP, condições padrões de temperatura e pressão). O sangue que passa através do leito dos capilares periféricos capta cerca de 4 mL/dL de CO_2 . Então, o total de CO_2 da mistura do sangue venoso é de cerca de 52 mL/dL. Qual é a forma predominante do transporte no sangue desse incremento de 4 mL/dL de CO_2 para os pulmões? Cerca de 10% do incremento de CO_2 é transportado dissolvido no plasma, aproximadamente 69% como HCO_3^- e cerca de 21% como carbamino.

A Figura 34.7 resume os eventos que ocorrem quando há aumento de CO_2 nos capilares periféricos. Durante a oxidação de substratos, a mitocôndria produz CO_2 . Esse gás difunde-se das células para os capilares, através dos espaços intercelulares e posteriormente para o sangue. Parte do CO_2 (~11%) mantém-se no plasma, mas a maioria (~89%), pelo menos inicialmente, entra nas células vermelhas. Essa diferença entre 11% *versus* 89% é observada em hematócrito de 40%.

Aproximadamente 11% do CO_2 incremental dissolvido no plasma é transportado de duas maneiras:

1. **Dissolvido como CO_2 :** cerca de 6% do CO_2 incremental permanece dissolvido no plasma sanguíneo.
2. **Bicarbonato:** cerca de 5% do CO_2 produzido forma HCO_3^- no plasma e mantém-se neste: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. A quantidade de HCO_3^- que segue esta via depende de tampão não HCO_3^- , cuja concentração é muito baixa no plasma (~ 5 mM/unidade de pH).

O CO_2 incremental que inicialmente entra nas células vermelhas do sangue (aproximadamente 89%) tem três destinos:

1. **CO_2 dissolvido:** cerca de 4% do CO_2 incremental mantém-se dissolvido nas células vermelhas do sangue.
2. **Carbamino:** aproximadamente 21% do CO_2 incremental forma carbamino com a hemoglobina. Por que tanto CO_2 é transportado como carbamino nas células vermelhas, visto que há tão pouco no plasma? Primeiro, a concentração de hemoglobina nas células vermelhas do sangue (~ 33 g/dL) é de longe mais alta do que a de albumina e globulina no plasma (~ 7 g/dL). Segundo, a hemoglobina forma componente carbamino mais facilmente do que as principais proteínas plasmáticas. Além disso, a hemoglobina produz carbamino muito mais facilmente do que esta perde oxigênio nos capilares periféricos (efeito reverso de CO_2 -Bohr). Finalmente, a hemoglobina é um tampão melhor que as proteínas plasmáticas para o H^+ produzido durante a formação

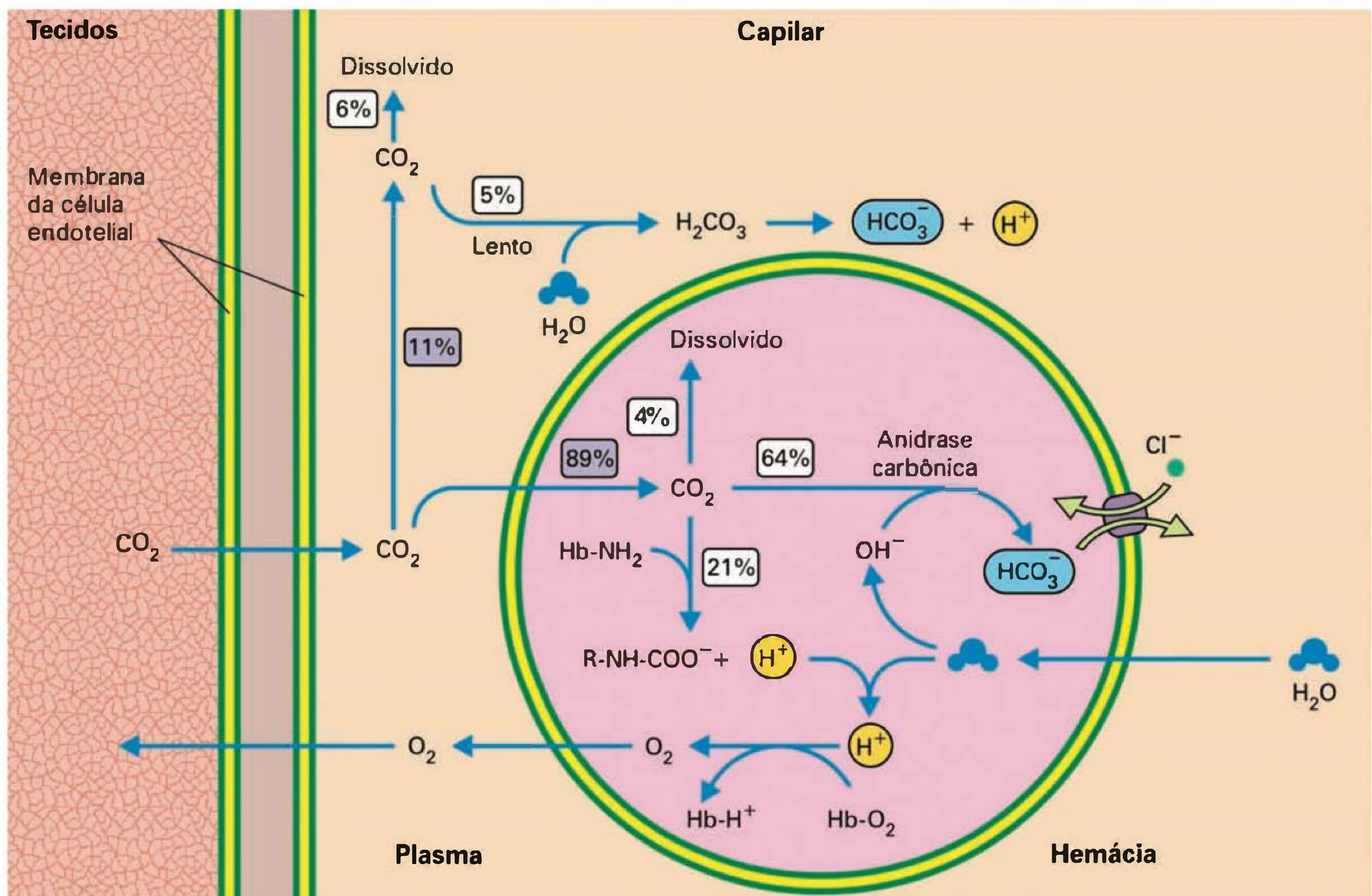


Fig. 34.7 Transporte de CO_2 dos capilares para os pulmões. Hb-NH_2 , hemoglobina.

de carbamino. Ainda, a hemoglobina torna-se melhor tampão constante e com isso perde oxigênio para os capilares periféricos (efeito reverso do pH-Bohr).

3. **Bicarbonato:** cerca de 64% do CO_2 incremental forma HCO_3^- . Por que muito mais CO_2 forma HCO_3^- nos eritrócitos do que no plasma? Primeiro, porque os eritrócitos contêm atividade elevada da anidrase carbônica, acelerando a conversão do CO_2 em HCO_3^- . Na ausência dessa enzima, dificilmente o HCO_3^- poderia ser formado nos eritrócitos. Segundo, o trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE1) na membrana do eritrócito retira da hemácia o HCO_3^- recentemente formado, promovendo a formação de mais HCO_3^- . O terceiro fator está relacionado ao tampão intracelular, pois primariamente a Hb tampona o H^+ produzido durante a formação de HCO_3^- .

Como resultado dos efeitos combinados descritos antes, 10% do CO_2 incremental formado nos tecidos periféricos é transportado para os pulmões como CO_2 dissolvido, 6% no plasma e 4% nos eritrócitos. Aproximadamente 21% é transportado como carbamino, quase exclusivamente nos eritrócitos como carbamino hemoglobina. Finalmente, cerca de 69% é transportado como HCO_3^- , 5% deste se forma no plasma e 64% nas células vermelhas do sangue. A água entra nas células durante a formação de HCO_3^- , intumescendo os eritrócitos quando estes passam pelos capilares periféricos.

Quando o sangue venoso (com PCO_2 de 46 mm Hg) alcança os capilares pulmonares (circundando os alvéolos com PCO_2 de 40 mm Hg), o CO_2 difunde-se dos eritrócitos e do plasma para os alvéolos. Nesse processo, Cl^- e H_2O saem dos eritrócitos e as células diminuem o seu volume.

O total de CO_2 transportado no sangue depende de três fatores: PCO_2 , pH e PO_2 . Os efeitos desses fatores estão nas três curvas de dissociação de CO_2 ilustradas na Figura 34.8. Cada curva linear foi plotada mostrando como as modificações na PCO_2 afetam a concentração total de CO_2 no sangue. Embora o pH *per se* não apareça nesse diagrama, o pH diminui quando o PCO_2 aumenta no eixo X (p. ex., acidose respiratória). A linha azul da figura corresponde à curva de dissociação do CO_2 quando a PO_2 é zero (p. ex., 0% de saturação da hemoglobina). A linha de cor verde corresponde à curva de dissociação do CO_2 para valores de PO_2 de 40 mm Hg (p. ex., na saturação da hemoglobina em aproximadamente 75%) e 100 mm Hg (97,5% de saturação), linha vermelha.

Três fatores da curva de dissociação do CO_2 são importantes de serem observados. Primeiramente, verificamos que a relação entre a concentração total de CO_2 e PCO_2 é quase linear. Em pH fisiológico e em valores médios de PCO_2 (40-46 mm Hg), a curva de dissociação do CO_2 apresenta-se mais linear que a de oxigênio no mesmo pH, na faixa de 40-100 mm Hg.

Vale também ressaltar o desvio da curva para cima com diminuição da PO_2 . Em qualquer PCO_2 , a concentração total de CO_2 aumenta quando a PO_2 (ou saturação da hemoglobina) diminui. Essa relação inversa entre a concentração de CO_2 e PO_2 é conhecida como **efeito Haldane**. Dessa forma, quando o sangue passa pelos capilares periféricos e libera oxigênio, a capacidade de transportar CO_2 aumenta. De modo oposto, quando o sangue passa nos capilares pulmonares e o oxigênio liga-se à hemoglobina, a capacidade de transportar CO_2 diminui. O efeito Haldane é o oposto do efeito Bohr do CO_2 e pH. Primeiro, assim como a formação de carbamino diminui a afinidade do oxigênio à hemoglobina, o oxigênio ligado à hemoglobina desestabiliza a carbamino Hb ($Hb-NH-COO^-$), promovendo a liberação de CO_2 . Segundo, assim como a ligação de H^+ diminui a afinidade do oxigênio à hemoglobina, o oxigênio ligado à hemoglobina desestabiliza a protonação da hemoglobina ($Hb-H^+$), promovendo a liberação de H^+ . Por ação da massa, esse H^+ reduz a capacidade de transportar CO_2 , favorecendo a formação de CO_2 a partir da carbamino Hb e HCO_3^- .

O terceiro e último aspecto a ser discutido é a relação entre a concentração total de CO_2 e a PCO_2 . Em uma pressão parcial fisiológica média, a curva de dissociação de CO_2 é muito mais baixa que a curva de dissociação do oxigênio. Porque a curva de dissociação é menos íngreme, a PO_2 aumenta de aproximadamente 40 mm Hg (no sangue venoso) para 100 mm Hg (no sangue arterial), a fim de aumentar a concentração de oxigênio no sangue para aproximadamente 5 mL/dL, quantidade necessária para a liberação adequada de O_2 aos tecidos periféricos. Por outro lado, como já discutido, a PCO_2

necessita elevar-se de 40 mm Hg para somente 46 mm Hg para atingir a concentração de CO_2 de aproximadamente 4 mL/dL de CO_2 .

Na Figura 34.8, podemos observar que o ponto a (linha vermelha) representa, na curva, o sangue arterial, com PCO_2 de 40 mm Hg e PO_2 de 100 mm Hg (~ 97,5% de saturação). Já o ponto \bar{v} representa, na curva, o sangue venoso, com PCO_2 de 46 mm Hg, mas a PO_2 de somente 40 mm Hg (~ 75% de saturação). A diferença entre a concentração de CO_2 total representada pelos dois pontos (p. ex., 52 versus 48 mL/dL) representa 4 mL/dL de CO_2 que o sangue capta no momento da passagem pelos capilares periféricos. Pelo efeito Haldane, o sangue poderá manter-se como representado na curva em vermelho e a PCO_2 aumentaria, causando elevação da concentração de CO_2 para somente cerca de 2,7 mL/dL. Assim, em uma PCO_2 de 40 mm Hg, a diminuição na PO_2 que ocorre quando o sangue circula pelos capilares periféricos permite maior captação de CO_2 pelo sangue, aumento de aproximadamente 50% (p. ex., de 2,7 para 4 mg/dL). Se não fosse pelo efeito Haldane, a PCO_2 do sangue venoso aumentaria para aproximadamente 49 mm Hg para o sangue transportar 4 mL/dL de CO_2 . Concluimos, portanto, que o transporte de CO_2 depende da atividade da anidrase carbônica, da troca entre Cl^- e HCO_3^- , da hemoglobina e da PO_2 .

Na Figura 34.9 estão resumidos os eventos relativos ao O_2 e CO_2 que ocorrem nos tecidos periféricos. O CO_2 dissolvido pode formar HCO_3^- , que é transferido ao plasma. Ainda, o CO_2 pode ligar-se à hemoglobina, formando carbamino hemoglobina. Com a diminuição do pH, a oxihemoglobina libera O_2 , que se difunde para o tecido. O mecanismo inverso ocorre nos capilares pulmonares.

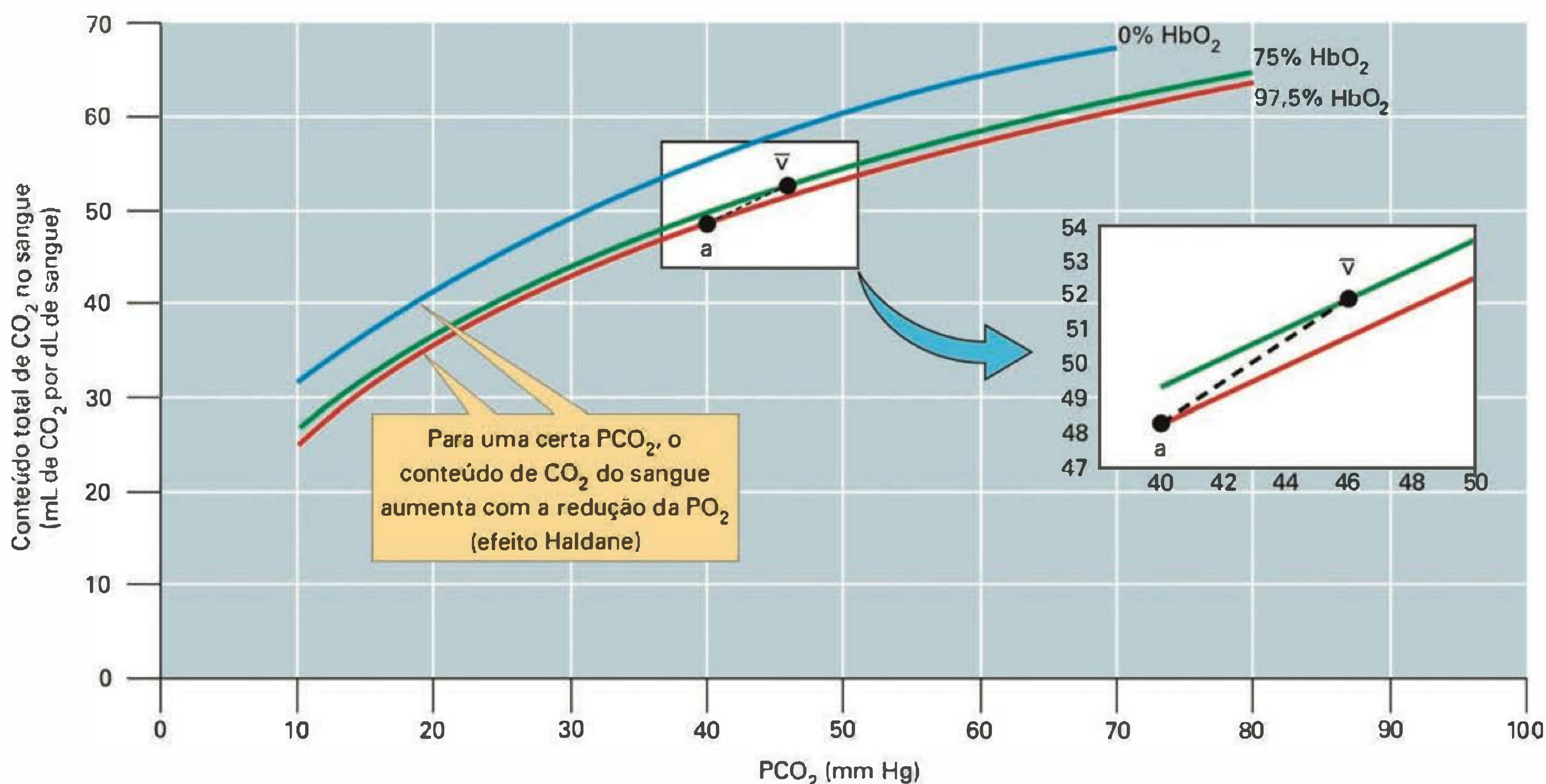


Fig. 34.8 Curvas de dissociação de CO_2 (efeito Haldane).

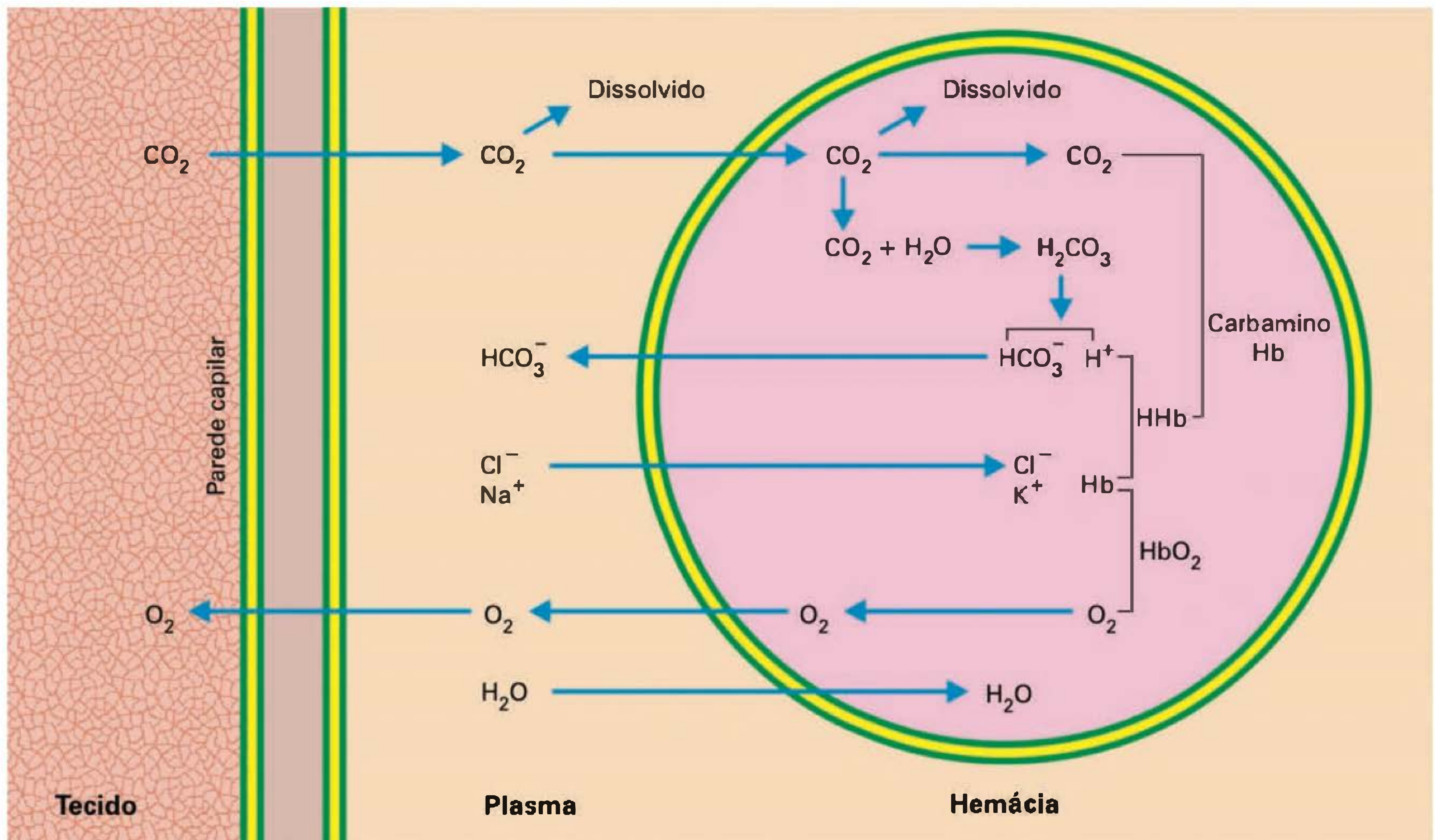


Fig. 34.9 Captação de gás carbônico e liberação de oxigênio nos capilares sistêmicos. O oposto ocorre nos capilares pulmonares. Hb, hemoglobina.

LEITURA ADICIONAL

1. Comroe JH. *Fisiologia da Respiração*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1977.
2. Haebisch H. *Fundamentos de Fisiologia Respiratória Humana*. São Paulo: EDUSP, 1980.
3. Junqueira LC, Carneiro J. Aparelho respiratório. In: *Histologia Básica*, Capítulo 17. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
4. Prange HD. *Respiratory Physiology*. New York: Chapman & Hall, 1996.
5. West JB. *Respiratory Physiology – The Essentials*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

CONTROLE DA RESPIRAÇÃO

Ruy Ribeiro de Campos Junior

Controle ventilatório — aspectos gerais

Centro respiratório — como a ventilação é gerada

Quimiorreceptores — como a respiração é controlada

Quimiorreceptores centrais

Quimiorreceptores periféricos

Outros receptores pulmonares

Reflexo de Hering-Breuer

Receptores de irritação e receptores J

Ajustes ventilatórios durante o exercício físico

Resposta ventilatória à altitude

Anormalidades no controle da respiração

CONTROLE VENTILATÓRIO — ASPECTOS GERAIS

A oferta constante de oxigênio (O_2) às diferentes células do organismo e a remoção do dióxido de carbono (CO_2) produzido pelo metabolismo celular dependem de uma adequada ventilação alveolar. É a renovação constante do ar alveolar que mantém adequadamente as pressões parciais de O_2 e CO_2 no sangue arterial. Para atingir esse objetivo de forma eficiente, a inspiração e a expiração precisam ser controladas a cada ciclo respiratório para permitir a melhor troca entre o gás alveolar e o sangue capilar pulmonar.

A ventilação alveolar é controlada de forma precisa por **mecanismos neurais e químicos**, que ajustam a frequência e a amplitude dos movimentos respiratórios de forma a determinar valores adequados dos gases respiratórios no lado arterial da circulação (pressões parciais de O_2 e CO_2), mantendo-se, dessa forma, a homeostase gasométrica sanguínea. O presente capítulo trata dos principais mecanismos de regulação da respiração.

O sistema de controle da respiração está envolvido em diferentes outras funções além daquelas especificamente relacionadas às trocas gasosas pulmonares. A fonação, a tosse, o espirro, apagar uma vela com um sopro e até mesmo o trabalho de parto dependem de ajustes respiratórios adequados. Provavelmente porque o movimento de

entrada e saída de ar nos pulmões é tão útil para outras funções além das trocas gasosas é que a respiração está sob controle tanto voluntário como involuntário. O controle voluntário da respiração está sob influência de regiões cerebrais corticais, enquanto o sistema de controle involuntário ou automático depende de estruturas neurais localizadas principalmente em regiões do bulbo e ponte.

A entrada e a saída de ar nos pulmões dependem da contração coordenada de músculos respiratórios. O principal músculo responsável pela inspiração é o **diafragma**, que, ao se contrair, produz pressões intratorácicas subatmosféricas, permitindo a entrada de ar aos pulmões. O diafragma é envolvido na inspiração e controlado exclusivamente pelo nervo frênico, sendo a expiração normalmente passiva e dependente da retração elástica da caixa torácica. A relação entre atividade elétrica registrada nos nervos frênico e intercostal externo (ativam a musculatura inspiratória) e nervo intercostal interno (ativa a musculatura expiratória) está na Figura 35.1. A ativação seletiva desses grupos musculares é que produz o movimento coordenado da musculatura respiratória que controla a entrada e saída de ar dos pulmões. Normalmente, a expiração é passiva, com menor gasto energético, entretanto, em situações específicas como, por exemplo, no trabalho de parto, na defecação, na tosse ou na manobra de Valsalva (expiração com a glote fechada), a expiração torna-se forçada e a musculatura expiratória obrigatoriamente tem que ser ativada. Em pacientes portadores de doença respiratória obstrutiva (DPOC), a maior resistência à passagem do ar nas vias de transporte gasoso implica maior dificuldade para a saída de ar dos pulmões. Nesse caso, a expiração também é forçada e ativa, e o trabalho respiratório, portanto, encontra-se substancialmente aumentado em virtude da contração da musculatura expiratória em cada respiração, podendo ser a causa de falência respiratória aguda em pacientes portadores de DPOC.

O **nervo frênico** emerge dos segmentos cervicais da medula espinal (C3 a C5), nos quais os motoneurônios frênicos localizam-se. A influência direta (monossináptica) de estruturas localizadas acima da medula espinal sobre os motoneurônios do nervo frênico é que mantém

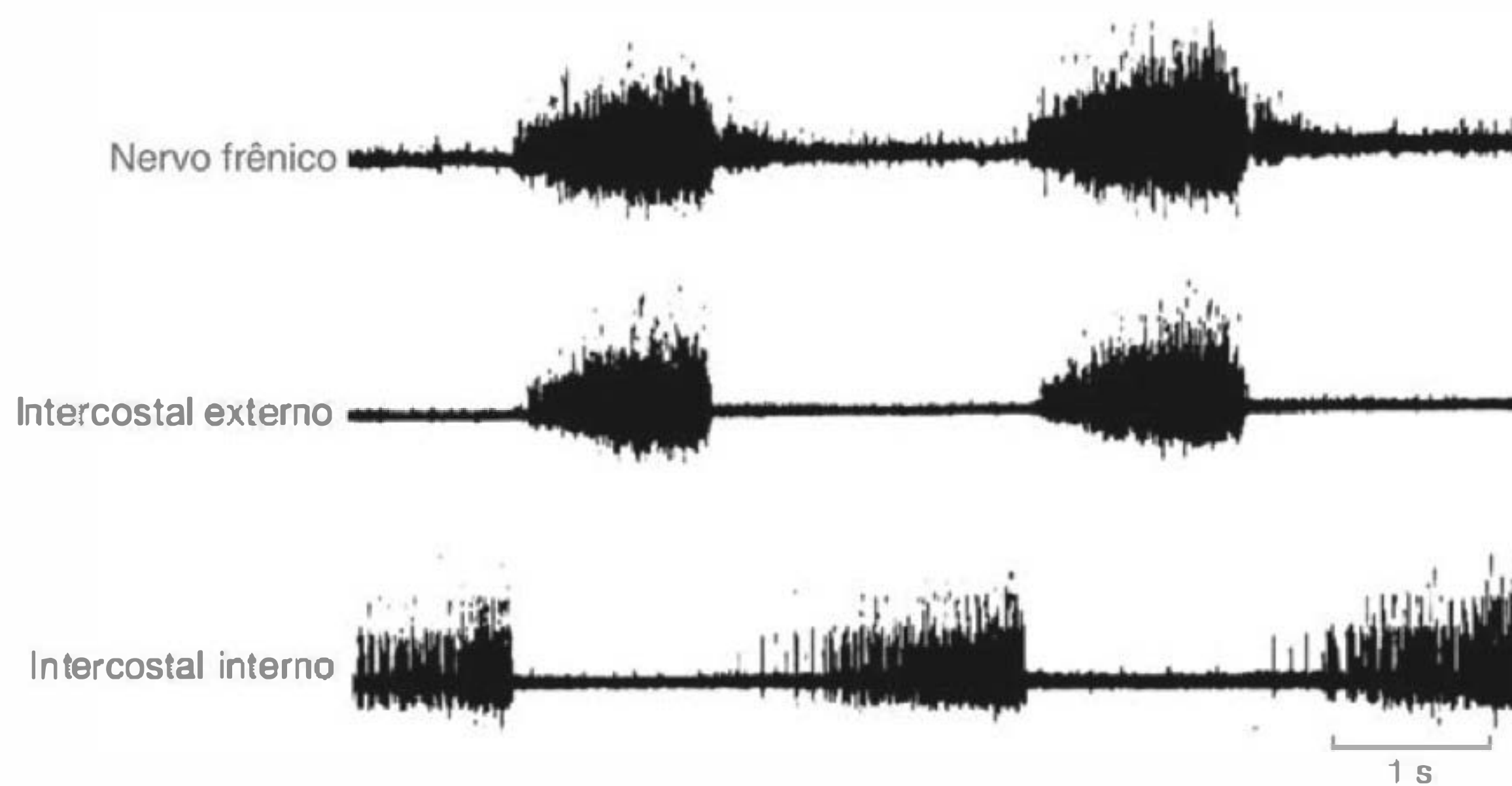


Fig. 35.1 Atividade respiratória rítmica registrada nos nervos frênico e intercostal externo (ativam a musculatura inspiratória) e intercostal interno (ativa a musculatura expiratória).

a sua descarga rítmica, produzindo a respiração automática. Assim como os outros motoneurônios somáticos da medula espinal, os motoneurônios frênicos não possuem atividade espontânea e, portanto, dependem de influências excitatórias e inibitórias provenientes de estruturas supra-espinais localizadas na ponte e bulbo, considerados os **centros respiratórios**.

Os centros respiratórios da ponte e do bulbo integram informações provenientes de outras regiões cerebrais como, por exemplo, aquelas oriundas do córtex cerebral, relacionadas ao controle voluntário da respiração e, também, integram informações relacionadas à concentração arterial gasosa de O_2 via **quimiorreceptores periféricos** e de CO_2 via **quimiorreceptores centrais**. Todas essas informações são processadas nos centros respiratórios bulbares e pontinos e a resultante final desse processamento é transformada em potenciais sinápticos excitatórios (PEPS) ou inibitórios (PIPS) e enviada aos motoneurônios frênicos que irão, por sua vez, ativar ou não o músculo diafragma, controlando a ventilação alveolar.

CENTRO RESPIRATÓRIO — COMO A VENTILAÇÃO É GERADA

As primeiras informações sobre a localização de um centro respiratório foram obtidas por meio de transecções do tronco cerebral. Secções localizadas abaixo do bulbo, separando-o da medula espinal, produzem parada respiratória (apnéia). Por outro lado, transecções acima da ponte não modificam o padrão respiratório. Entretanto, secções mais caudais, de forma a separar a porção rostral da ponte do restante da base do cérebro, produzem respiração do tipo **apnêustica**, ou seja, uma respiração caracterizada por uma pausa inspiratória mais duradoura ao final da inspiração. Esse padrão apnêustico foi inicialmente atribuído à remoção de um centro dito **pneumotáxico** localizado nas porções rostrais da ponte e que interromperia a inspiração. Acredita-se, hoje, que os grupos respiratórios ventrais e dorsais bulbares associados com um centro de localização mais alta pontino, ou seja, o centro pneumotáxico, é que mantém o padrão respiratório adequado. O centro pneumotáxico compreende anatomicamente parte do **núcleo**

parabraquial medial e o **núcleo de Kölliker-Fuse**. A função exata do centro pneumotáxico não é totalmente conhecida mas, aparentemente, este centro está envolvido na interrupção da inspiração. As relações entre o centro pneumotáxico e os grupos respiratórios bulbares estão esquematicamente mostradas na Figura 35.2.

Os neurônios responsáveis pelo ritmo respiratório estão localizados no bulbo e podem ser classificados de acordo com seu padrão de descarga em relação à atividade elétrica registrada no nervo frênico. Apesar de não haver um único grupo de neurônios localizados no bulbo que possa ser considerado o “marca-passo” da respiração, dois núcleos bulbares distintos são os responsáveis principais pela geração do padrão respiratório, a saber: (1) o **grupo respiratório ventral (GRV)** e (2) o **grupo respiratório dorsal (GRD)**.

O GRV, localizado no bulbo ventrolateral, pode ser dividido em uma porção mais caudal e outra mais rostral. O GRV caudal contém neurônios expiratórios que, quando ativados, excitam a musculatura expiratória intercostal e abdominal. O GRV rostral, por outro lado, contém principalmente neurônios inspiratórios que excitam o nervo frênico, ativando o diafragma, principal músculo inspiratório. Na porção mais rostral do GRV está o **complexo de Bötzing**. Nesta porção, em particular, existem principalmente neurônios expiratórios. Um grupo neuronal próximo ao complexo de Bötzing, denominado **grupo pré-Bötzing**, tem sido sugerido como o local responsável pelo ritmo respiratório, uma vez que contém neurônios com atividade marca-passo e, portanto, reponsáveis pelo ritmo respiratório. Um neurônio com atividade marca-passo caracteriza-se pela sua capacidade intrínseca em deflagrar o seu próprio potencial de ação, independentemente de influências sinápticas excitatórias ou inibitórias de outros neurônios, apenas para a sua modulação.

O GRD está localizado no núcleo do trato solitário e contém principalmente neurônios inspiratórios. A localização anatômica dos núcleos bulbares ventrais e dorsais que controlam o padrão respiratório está mostrada na Figura 35.3.

O padrão respiratório é gerado de forma coordenada pela ação dos grupos respiratórios ventral e dorsal. A inspiração se inicia com uma elevação na descarga de neurônios inspiratórios bulbares, o que produz aumento na

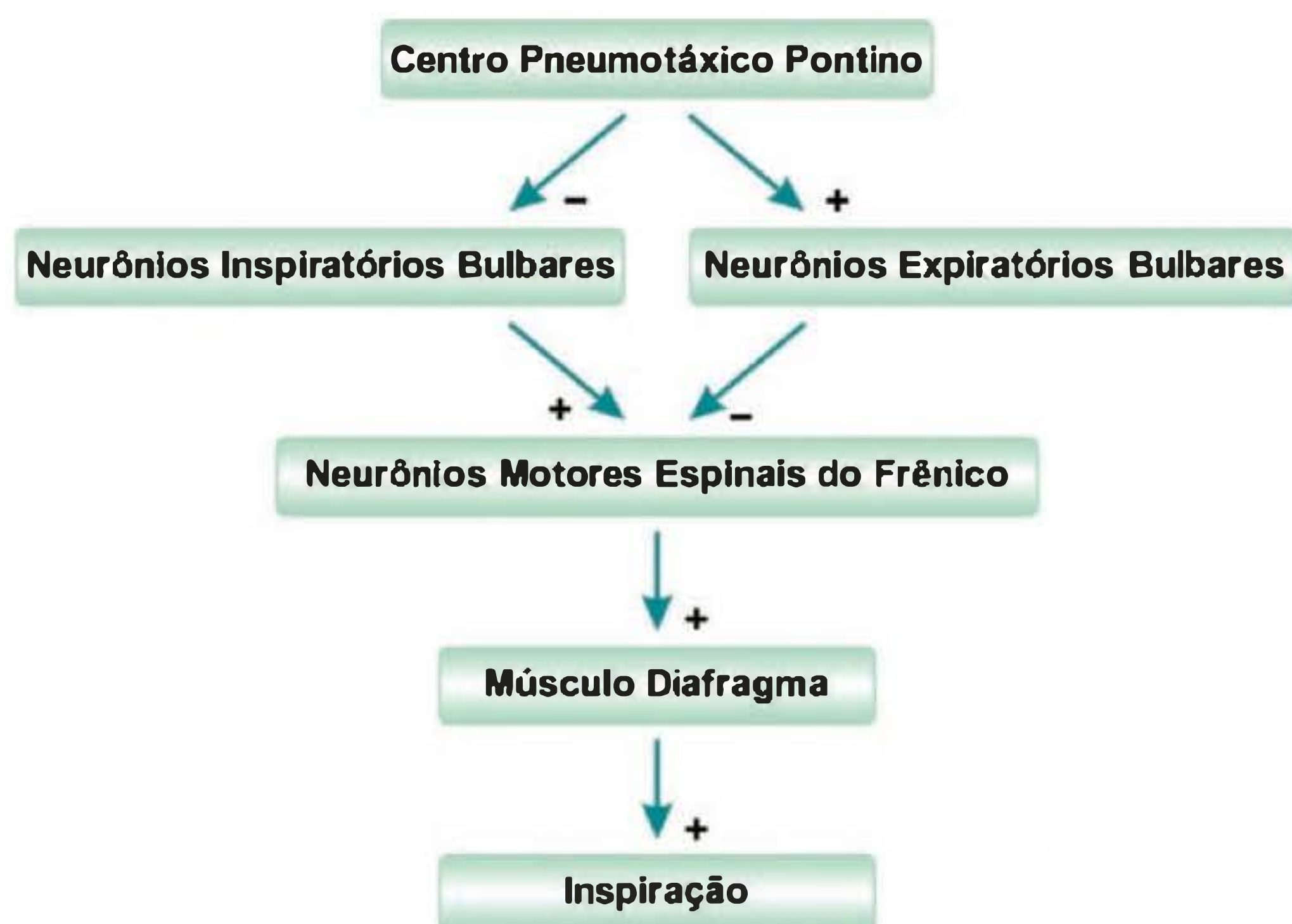


Fig. 35.2 O centro pneumotáxico pontino interrompe a inspiração, produzindo inibição de neurônios respiratórios inspiratórios bulbares, ao mesmo tempo que ativa neurônios respiratórios expiratórios bulbares. A resultante dessa ação é a interrupção da atividade do nervo frênico e da inspiração.

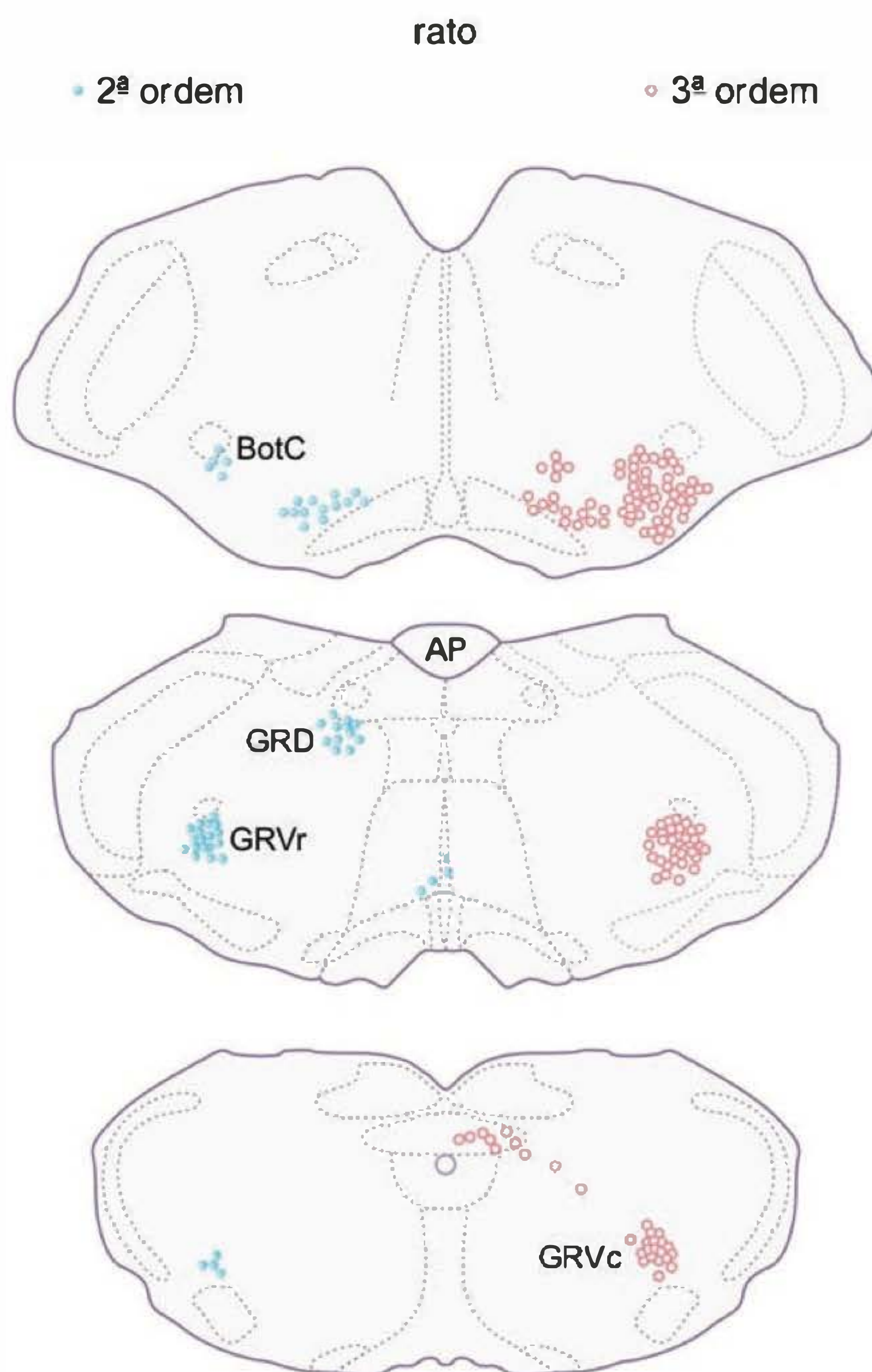


Fig. 35.3 Seção transversa e hemissecção horizontal do bulbo e ponte mostrando a distribuição de neurônios respiratórios ao longo do tronco cerebral. Os diferentes grupos respiratórios são explicados no texto. GRD, grupo respiratório dorsal; GRVr, grupo respiratório ventral rostral; GRVc, grupo respiratório ventral caudal; AP, área postrema; BotC, complexo de Bötzinger.

atividade elétrica do nervo frênico de forma gradativa, caracterizando a rampa na amplitude dos PA neste nervo, durante a inspiração. Além disso, para que a rampa de ativação inspiratória do nervo frênico produza movimentos coordenados e não bruscos da musculatura inspiratória, tanto a ativação como a desativação do nervo frênico são gradativas e imbricadas. Assim, durante a fase expiratória, há ainda atividade de neurônios inspiratórios bulbares, e na inspiração há atividade de neurônios inspiratórios bulbares. Essa atividade persiste durante a fase inicial da expiração, que apresenta também atividade de neurônios expiratórios bulbares (Figura 35.4). O nervo frênico é assim desativado gradativamente — a transição da fase inspiratória para expiratória se processa de forma serena.

A interrupção da inspiração pode ocorrer, por exemplo, por ação de estruturas pontinas localizadas no centro pneumotáxico ou, ainda, em consequência de informações provenientes de receptores de distensão localizados no parênquima pulmonar que, quando ativados, enviam informações ao centro respiratório por meio do nervo vago e interrompem a inspiração. Esse reflexo de insuflação pulmonar que interrompe a rampa inspiratória é denominado **reflexo de Hering-Breuer**.

A respiração rítmica automática, portanto, depende da coordenação de neurônios inspiratórios e expiratórios localizados no bulbo (grupo respiratório ventral e dorsal).

O controle automático da respiração depende de estruturas bulbares e pontinas, sendo que as estruturas suprapontinas estão envolvidas no controle voluntário da respiração. Assim, a ativação do córtex sensorial e motor produz aumento da respiração; por outro lado, a ativação de regiões como o córtex fronto-orbital inibe a respiração. A influência dessas informações corticais sobre os grupos respiratórios pontinos e bulbares é que permite ajustes voluntários da respiração, como por exemplo, prender voluntariamente a respiração por alguns segundos ou, ainda, controlar a respiração durante o canto ou durante a utilização de instrumentos de sopro.

Para que o sistema de controle da respiração opere adequadamente, as pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono no plasma (PCO_2 e PO_2) são monitoradas continuamente por receptores especializados, denominados **quimiorreceptores**. As informações provenientes desses quimiorreceptores são enviadas ao centro respiratório, para que o ajuste da ventilação se processe de forma adequada, no sentido de manter os níveis gasosos no sangue arterial dentro de valores ideais. Existem dois tipos de quimiorreceptores: (1) quimiorreceptores centrais e (2) quimiorreceptores periféricos.

QUIMIORRECEPTORES — COMO A RESPIRAÇÃO É CONTROLADA

Quimiorreceptores centrais

Quimiorreceptores são células especializadas que respondem a alterações químicas do sangue ou outros fluidos corpóreos. Os neurônios, de forma geral, são afetados pela diminuição da PO_2 ou pela queda do pH. No caso do sistema respiratório, existem neurônios especializados, localizados na porção ventral bulbar, que respondem a hipóxia, aumento na PCO_2 e redução do pH no sangue ou no liquor. Os quimiorreceptores centrais são mais sensíveis ao aumento da PCO_2 do que à queda da PO_2 . O aumento da PCO_2 produz maior formação de íons hidrogênio pela ação da enzima anidrase carbônica, ou seja, o CO_2 em contato com a água forma ácido carbônico sob a influência da anidrase carbônica. O ácido carbônico dissocia-se em íons hidrogênio e bicarbonato, o hidrogênio aumentado produz redução do pH e este é o estímulo mais efetivo para ativar os quimiorreceptores centrais.

Os principais quimiorreceptores centrais estão localizados em regiões específicas do **tegmento ventral bulbar**. Essas regiões contêm células quimiossensíveis que são intensamente irrigadas e também têm contato íntimo com o líquido céfalo-raquidiano. O líquido céfalo-raquidiano é um ultrafiltrado do plasma secretado constantemente pelo

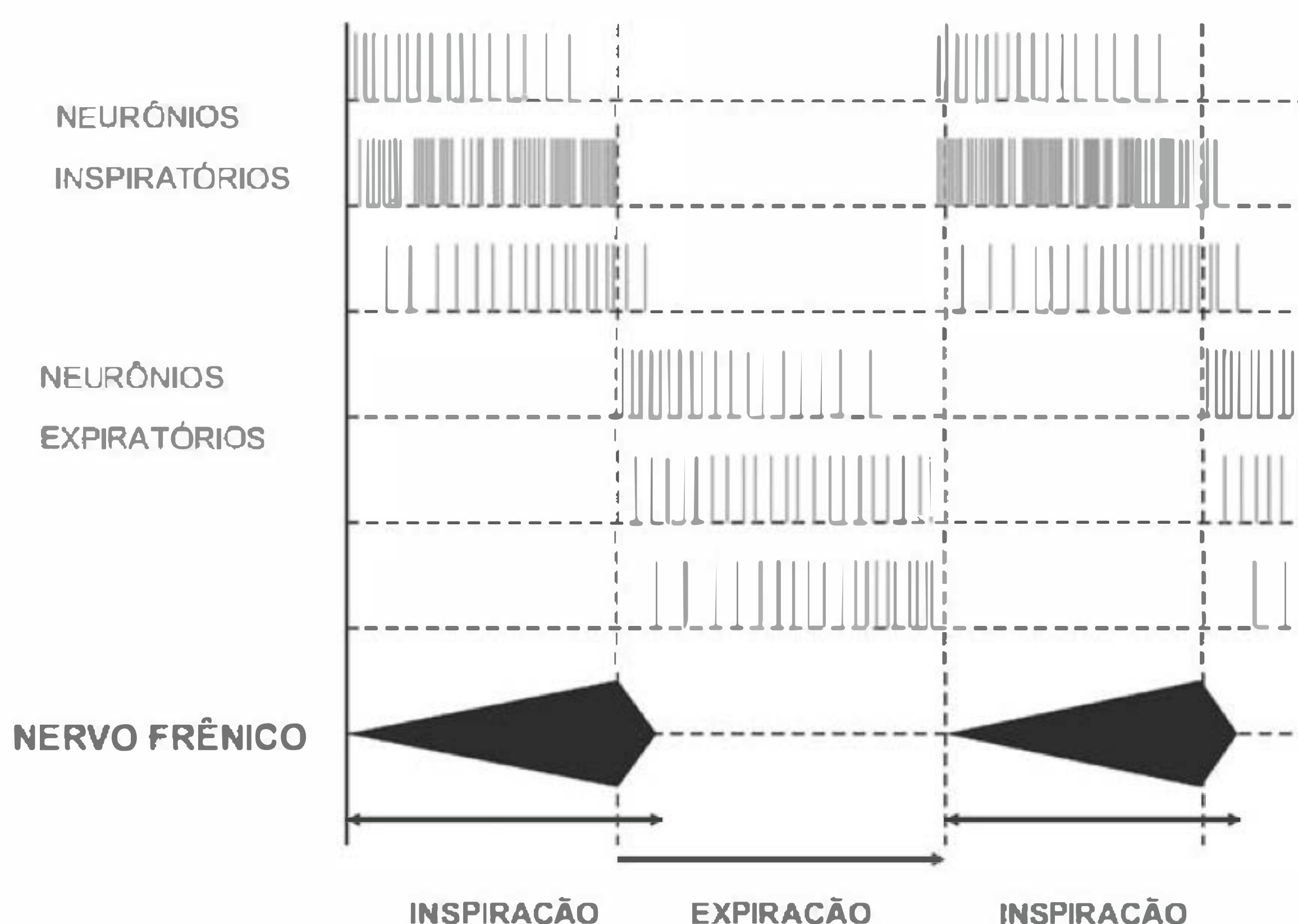


Fig. 35.4 Diferentes neurônios com atividade inspiratória (ativam o nervo frênico) durante a inspiração ou neurônios respiratórios que são ativados na fase expiratória (nervo frênico é desativado). Os neurônios inspiratórios e expiratórios podem ser classificados de acordo com seu padrão de descarga (a atividade aumenta, é constante ou diminui) ao longo da inspiração ou expiração.

plexo coróide. Assim, alterações nas pressões parciais dos gases respiratórios no líquido céfalo-raquidiano podem rapidamente ser detectadas pelos quimiorreceptores que são banhados por esse líquido. O CO_2 permeia a barreira hematoencefálica com mais facilidade do que o O_2 e, portanto, o CO_2 é o estímulo fisiológico mais importante para ativar os quimiorreceptores centrais. O aumento da PCO_2 no sangue arterial e no liquor produz aumento na concentração de íons hidrogênio e queda do pH. A associação desses dois fatores produz importante aumento da atividade respiratória. Entretanto, acredita-se que o pH constitui estímulo mais efetivo para os quimiorreceptores centrais do que a PCO_2 . As respostas de ventilação alveolar em função da PCO_2 arterial estão mostradas na Figura 35.5.

Os quimiorreceptores centrais estão localizados em três regiões delimitadas do bulbo ventrolateral, denominadas rostral, intermediária e caudal, como mostrado na Figura 35.6. Essas três regiões, em conjunto, são as responsáveis pela detecção da acidose local e, quando ativadas, causam estimulação da respiração.

Além dos quimiorreceptores centrais, outros receptores, os quimiorreceptores periféricos, também participam no controle da respiração.

Quimiorreceptores periféricos

Estão localizados em regiões estratégicas, no arco aórtico e na bifurcação das carótidas. Os corpúsculos aórticos e carotídeos são quimiorreceptores que respondem a alterações nas pressões parciais de O_2 , CO_2 e de pH do sangue arterial, ou seja, são ativados quando há queda da PO_2 , aumento da PCO_2 e queda do pH. Diferentemente dos quimiorreceptores centrais, que são mais sensíveis a PCO_2 e pH, os quimiorreceptores periféricos respondem mais intensamente a altera-

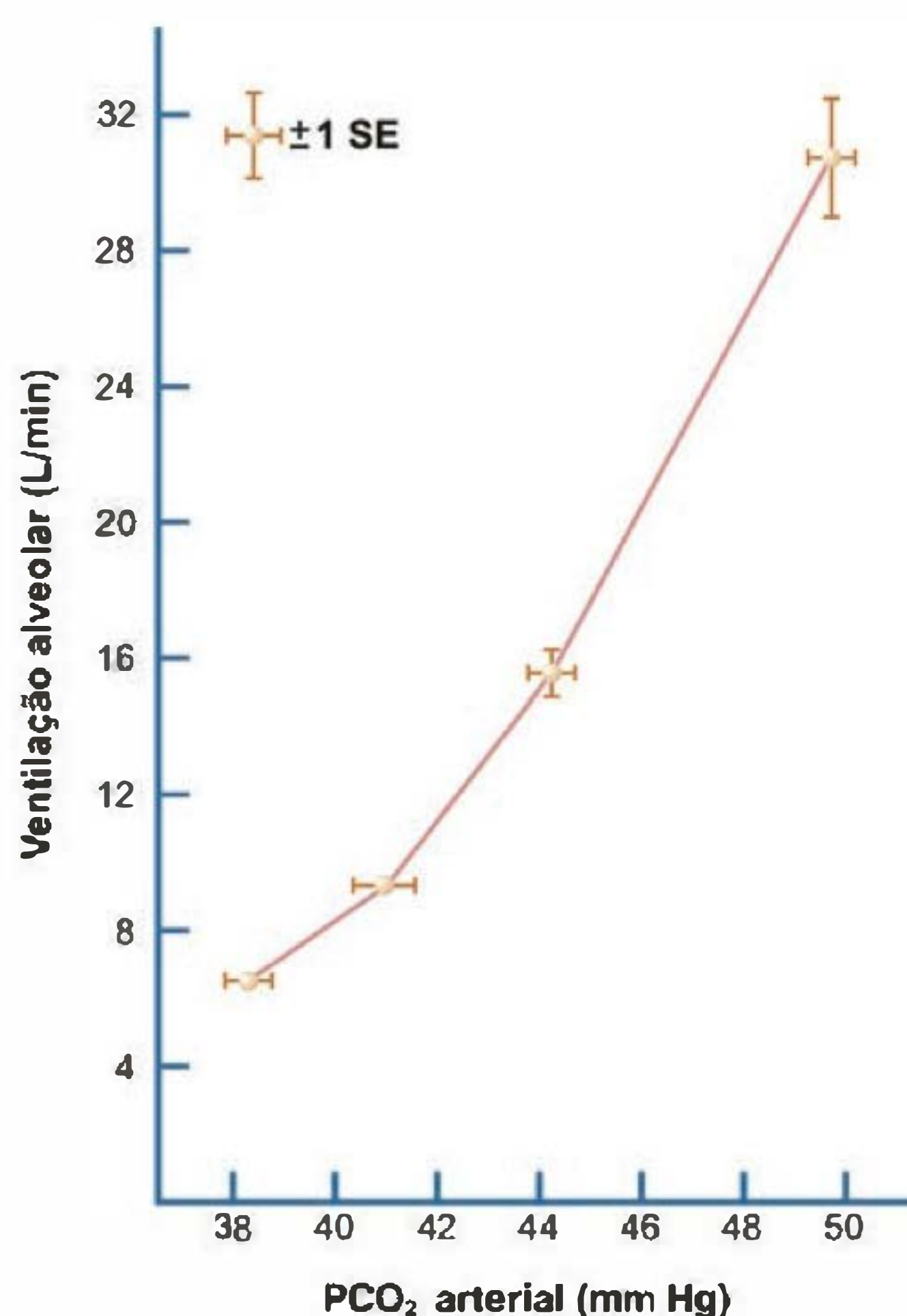


Fig. 35.5 Efeitos do aumento da PCO_2 arterial sobre a ventilação alveolar.

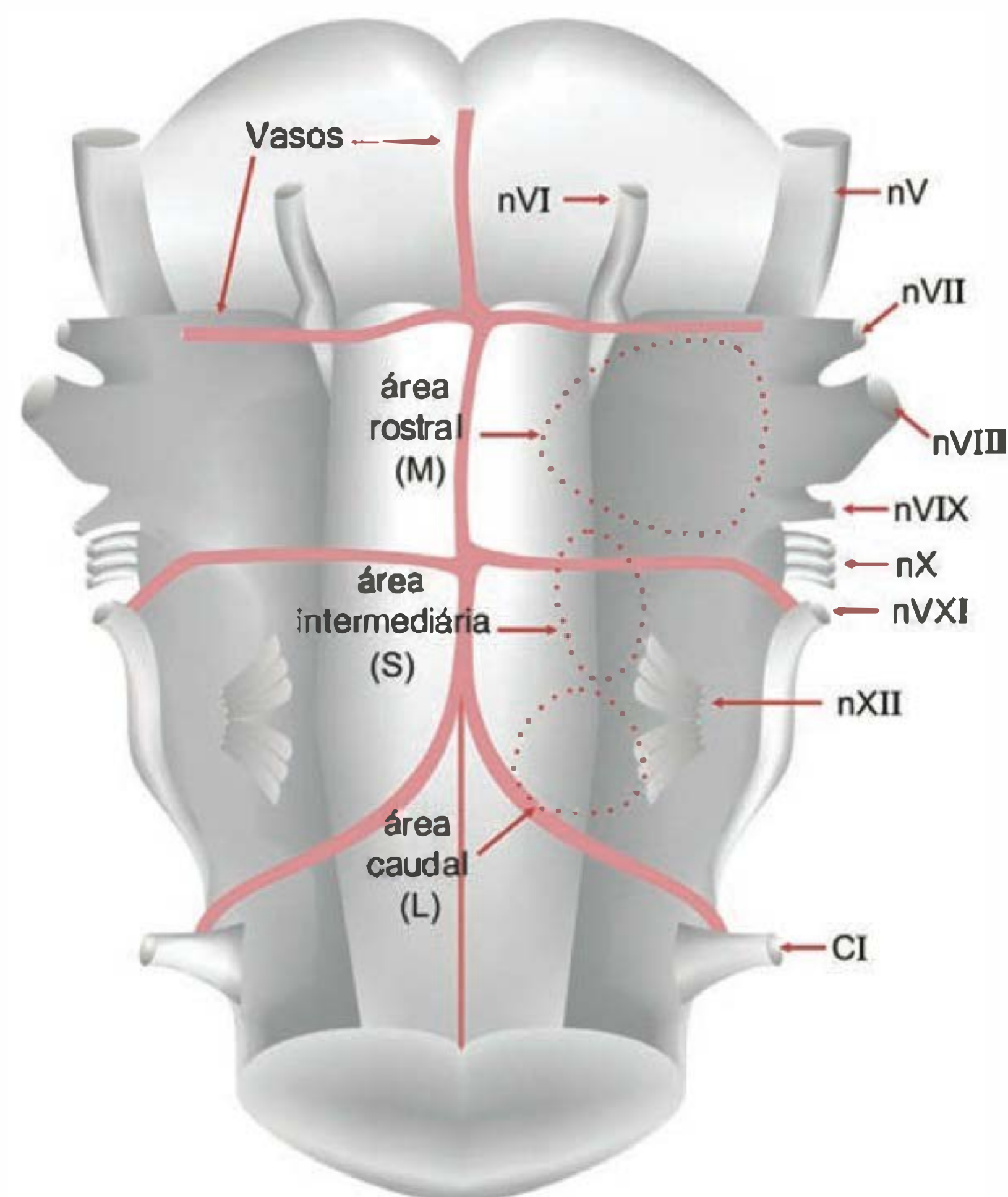


Fig. 35.6 Regiões da superfície ventral bulbar com capacidade quimiorreceptora (quimiorreceptores centrais). As regiões rostral (M), intermediária (S) e caudal (L) são capazes de aumentar a ventilação quando estimuladas por redução no pH local.

ções na PO_2 . A localização dos corpos aórticos e carotídeos e a ativação desses receptores desencadeada pela queda da pressão parcial de O_2 estão mostradas na Figura 35.7.

Os quimiorreceptores são estruturas altamente vascularizadas. Detectam momento a momento as pressões parciais dos gases no sangue arterial, tendo a capacidade de modificar a respiração rapidamente de um ciclo ao outro. Impulsos provenientes dos quimiorreceptores carotídeos são enviados ao sistema nervoso central pelo nervo sinusal, que se junta ao glossofaríngeo. Os impulsos provenientes dos quimiorreceptores aórticos enviam informações via **nervo depressor aórtico**, que se junta ao nervo vago. Quando há ativação dos quimiorreceptores periféricos em resposta à hipoxemia, ocorrem várias modificações no organismo, além do aumento da respiração: por exemplo, há bradicardia, vasoconstrição regional seletiva e liberação de hormônios pelas adrenais, caracterizando uma resposta fisiológica complexa. Esses ajustes são desencadeados em situações de emergência como a hipoxemia, havendo, nesse caso, um aumento importante na atividade simpática, que produz aumento da pressão arterial e distribui o fluxo sanguíneo de forma seletiva para regiões vitais, como cérebro e coração. Esses ajustes, associados ao aumento da ventilação, têm como objetivo principal preservar o organismo e restabelecer a homeostase gasométrica.

Percebe-se, assim, que a respiração é regulada pelas alterações de pH arterial ou no liquor por seus efeitos em quimiorreceptores centrais. Os quimiorreceptores periféricos, ativados sobretudo pela queda de PO_2 , atuam em conjunto com os quimiorreceptores centrais, para manter a homeostasia gasométrica sanguínea. Os mecanismos automáti-

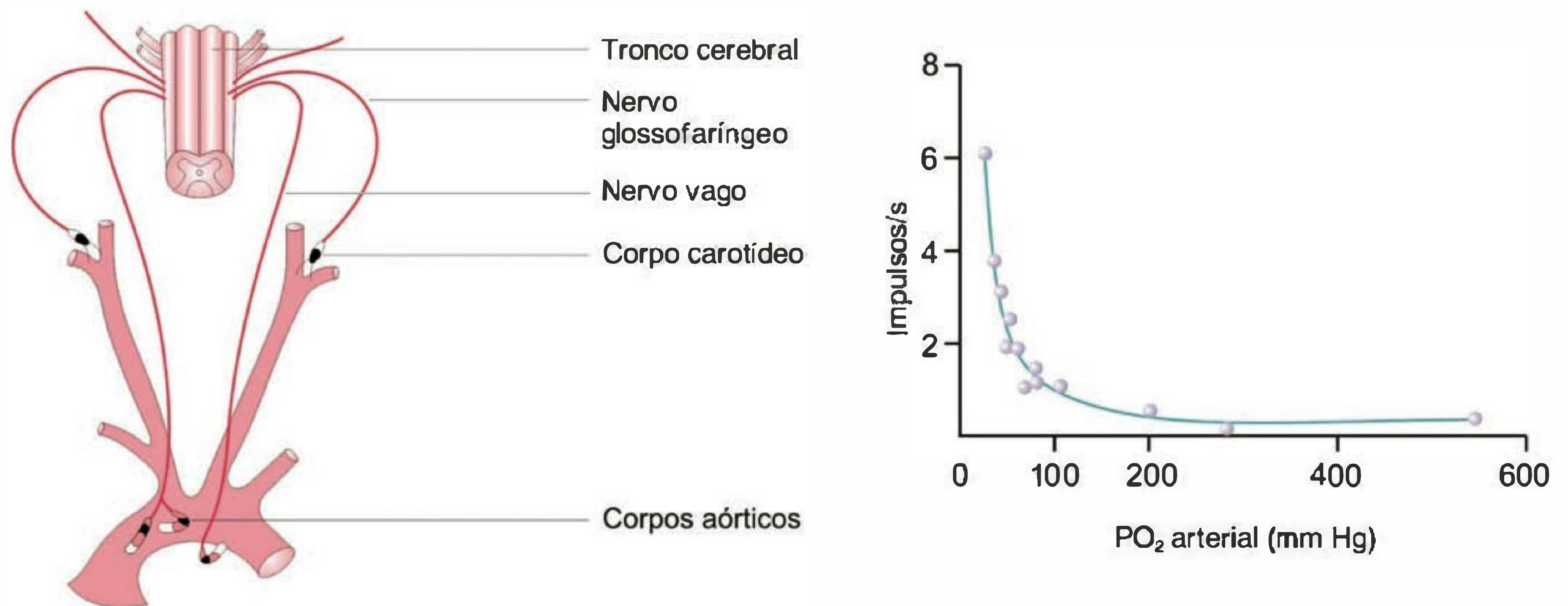


Fig. 35.7 Localização dos corpos aórticos e carotídeos (quimiorreceptores periféricos) e a ativação desses receptores pela redução na PO_2 arterial.

cos e voluntários de controle da respiração, associados às informações provenientes dos quimiorreceptores centrais e periféricos, ajustam a ventilação alveolar de acordo com as necessidades do organismo.

OUTROS RECEPTORES PULMONARES

Reflexo de Hering-Breuer

São receptores de adaptação lenta localizados no parênquima pulmonar. Enviam informações ao centro respiratório pelo nervo vago, através de fibras mielinizadas. Sabe-se que a vagotomia bilateral em animais anestesiados produz mudanças importantes no padrão respiratório, ou seja, há aumento do volume corrente e queda da frequência respiratória (respiração apnéustica). Dessa forma, o estiramento do parênquima pulmonar durante a inspiração ativa os receptores de adaptação lenta que, via nervo vago, interrompem a inspiração. Esse reflexo é denominado **Hering-Breuer** ou **reflexo de insuflação pulmonar**.

Acredita-se hoje que o reflexo de Hering-Breuer não seja ativado durante uma inspiração normal tendo, portanto, pouca importância para a interrupção da inspiração em indivíduos adultos normais. Aparentemente, esse reflexo é mais efetivo em crianças e também em indivíduos com doenças pulmonares obstrutivas, quando os pacientes respiram com volumes pulmonares aumentados na doença obstrutiva. Portanto, o papel mais importante dos receptores de adaptação lenta está ligado a sua capacidade de regular o tempo expiratório.

Receptores de irritação e receptores J

A grande superfície de troca entre o ar alveolar e o sangue do capilar pulmonar precisa ser protegida de possíveis substâncias irritantes e nocivas que podem ser inaladas. Existem receptores especializados, denominados **receptores de irritação**, localizados nas vias respiratórias superiores e inferiores, que são responsáveis pela detecção de substâncias indesejáveis e que, portanto, têm a função de proteger

o sistema respiratório de agentes nocivos. Os receptores de irritação são considerados de adaptação rápida.

Nas vias respiratórias superiores, a estimulação dos receptores de irritação pode produzir apnéia, fechamento da glote, tosse, espirro, broncoconstrição e aumento na secreção de muco nas vias respiratórias. Substâncias como fumaça de cigarro, amônia ou formaldeído são importantes estímulos para esses receptores. A intoxicação pela inspiração de amoníaco, por exemplo, pode produzir forte ativação desses receptores de irritação e conseqüente apnéia. A ativação desse reflexo depende de aferentes vagais não-mielinizados.

Além dos receptores de irritação, existem receptores localizados no tecido intersticial pulmonar, próximos aos capilares pulmonares — são denominados **receptores J** (capilares justapulmonares). Tais receptores respondem ao aumento no volume intersticial e podem desencadear hiperpnéia associada ao aumento da pressão atrial esquerda e edema pulmonar. Os receptores J enviam informações ao centro respiratório por meio de fibras vagais não-mielinizadas. Acredita-se que a sensação de falta de ar seja, em parte, conseqüente à ativação dos receptores J.

Como mencionado no início deste capítulo, o controle da respiração tem como finalidade gerar um padrão respiratório adequado às necessidades do organismo. Como a respiração tem outras finalidades, além daquelas especificamente relacionadas às trocas gasosas, o controle da respiração requer a interação entre mecanismos automáticos e voluntários de controle. As informações provenientes de receptores que detectam as pressões parciais dos gases sanguíneos no lado arterial da circulação, em associação com receptores localizados nos pulmões, são integradas pelo centro respiratório, de forma a gerar um padrão respiratório adequado.

AJUSTES VENTILATÓRIOS DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

A resposta corporal ao exercício físico requer a coordenação dos sistemas respiratório e cardiovascular de forma a

atender a demanda de oxigênio e retirar o excesso de CO_2 formado pelos músculos em atividade. **O exercício produz grande aumento da ventilação alveolar**, que guarda relação importante com o consumo de oxigênio e a produção de CO_2 . Graças a este ajuste, a despeito do grande consumo de oxigênio e da formação de CO_2 , as pressões parciais dos gases pouco se alteram em relação à condição de repouso no lado arterial da circulação.

Quando se inicia o exercício físico há um rápido aumento da respiração nos primeiros segundos de atividade, em seguida, a ventilação continua aumentando, porém, gradativamente, até atingir um nível de estabilidade. Quando a atividade física termina, o retorno ao padrão respiratório de repouso também tem um componente inicial rápido e, subsequentemente, há um retorno ao repouso também gradativo. Esses componentes de ativação e desativação rápido e lento dependem de influências neurais (rápidas) e hormonais e químicas (consideradas lentas) responsáveis pelo controle da respiração durante o exercício físico.

O rápido aumento da ventilação no início do exercício físico é conseqüente à ativação de regiões corticais e hipotalâmicas que se projetam para os centros respiratórios bulbares e pontinos, produzindo aumento da respiração. Além disso, a ativação de receptores localizados nas articulações e músculos esqueléticos (proprioceptores) em movimento produz aumento reflexo da respiração. A estimulação elétrica de certos nervos motores em animais anestesiados, por exemplo, resulta em aumento da ventilação, demonstrando que vias aferentes provenientes dos proprioceptores musculares e articulares ativadas durante o exercício físico podem aumentar a respiração. Dessa forma, a associação entre uma maior atividade proprioceptora com o maior estímulo respiratório proveniente da ativação cortical e hipotalâmica contribui para o aumento da ventilação durante o exercício físico.

Considerando que, durante o exercício físico, as pressões parciais de O_2 , CO_2 e, conseqüentemente, o pH são mantidos constantes, este fato sugere que as alterações gasométricas no lado arterial da circulação não desempenham um papel relevante no aumento da respiração durante a atividade física. Entretanto, existem evidências de que a maior atividade simpática durante o exercício físico pode aumentar a descarga de quimiorreceptores periféricos, mesmo que não haja alterações nas pressões parciais dos gases sanguíneos. Por exemplo, indivíduos que foram submetidos à remoção cirúrgica dos corpos carotídeos apresentam déficit da resposta ventilatória ao exercício físico, sugerindo que os quimiorreceptores periféricos também podem contribuir para o aumento da respiração durante o exercício.

RESPOSTA VENTILATÓRIA À ALTITUDE

A redução da pressão atmosférica nas altas altitudes **diminui a pressão parcial do oxigênio** e, portanto, causa uma resposta respiratória à hipoxemia, ou seja, ocorre **hiperventilação**. A resposta hiperventilatória torna-se expressiva quando

a PO_2 alveolar atinge valores menores que 60 mm Hg, o que ocorre quando a altitude é de aproximadamente 4.500 m.

A resposta hiperventilatória à hipóxia é desencadeada pela ativação dos **quimiorreceptores periféricos**. Entretanto, o aumento inicial da ventilação em resposta à hipóxia tem a oposição da redução na PCO_2 arterial, ou seja, há aumento na eliminação de CO_2 pela hiperventilação. A redução na PCO_2 acarreta aumento do pH sanguíneo (alcalose respiratória); esses dois fatores, hipocapnia e alcalose, atuam conjuntamente para reduzir o estímulo hiperventilatório hipóxico.

Quando o indivíduo é submetido cronicamente à altitude ocorre o segundo estágio da resposta ventilatória, ou seja, a **aclimatização ventilatória**. Esta ocorre durante exposição prolongada à hipóxia, ou seja, após dias de exposição. Nesse caso ocorrem dois mecanismos adaptativos fisiológicos. Primeiro, os quimiorreceptores carotídeos aumentam a sua sensibilidade à PO_2 arterial. Em segundo lugar, os rins compensam a alcalose respiratória em virtude da maior eliminação de CO_2 , excretando mais bicarbonato de sódio, o que causa redução do pH sanguíneo em direção ao valor de normalidade. Dessa forma, o pH alcalino, que inicialmente é antagônico ao aumento da ventilação, é minimizado, permitindo que haja maior aumento da ventilação em resposta à altitude.

ANORMALIDADES NO CONTROLE DA RESPIRAÇÃO

Existem anormalidades no controle da ventilação desencadeadas por doenças do sistema nervoso central. A **respiração de Cheyne-Stokes**, por exemplo, caracteriza-se por volume corrente e frequência respiratória variáveis. Após um período de apnéia, o volume corrente e a frequência respiratória aumentam progressivamente e diminuem, em seguida, também progressivamente, até nova apnéia. Esse padrão caótico da respiração está em geral associado a lesões ou traumatismos do sistema nervoso central que interferem com os mecanismos de controle respiratório.

Outra anormalidade do padrão respiratório, a **respiração apnêustica**, caracteriza-se por períodos de inspiração prolongados, ou seja, a fase inspiratória torna-se significativamente mais prolongada do que a fase expiratória. Lesões do centro pneumotácico, por exemplo, geram o padrão apnêustico.

LEITURA ADICIONAL

1. Blessing WW. *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis*. Oxford University Press, 1997.
2. Levitzky MG. *Fisiologia Pulmonar*. 6.ª ed., Barueri, SP: Manole, 2004, 277p.
3. Prange HD. *Respiratory Physiology: Understanding gas exchange*. New York: Chapman & Hall, 1996, 145p.
4. Slonin NB, Hamilton LH. *Fisiologia Respiratória*. 4.ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1984, 202p.

SEÇÃO 5

FISIOLOGIA RENAL

CAPÍTULO 36

ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA URINÁRIO

Gerhard Malnic

Morfologia funcional do rim
Fluxo sanguíneo renal
Regulação do fluxo sanguíneo renal
Conceitos gerais de função tubular
Vias urinárias: ureteres e bexiga

MORFOLOGIA FUNCIONAL DO RIM

O organismo humano apresenta dois **rins**, órgãos com a forma de feijão situados na região lombar, de ambos os lados da coluna vertebral. Os rins são órgãos que produzem a **urina**, solução aquosa que contém grande número de substâncias dissolvidas, muitas delas produtos do metabolismo celular que são excretados, como uréia, ácido úrico, creatinina e outros, mas também eletrólitos como NaCl, KCl, ácidos, bases como o bicarbonato, íons cálcio, fosfato, sulfato etc., cuja excreção urinária contribui para a regulação da constituição hidrossalina do meio interno, particularmente do meio extracelular. Portanto, as duas importantes funções do rim são a eliminação de produtos, muitos tóxicos, da degradação de moléculas do metabolismo celular, e a regulação da constituição do meio interno, através da regulação da reabsorção ou secreção de vários componentes deste meio.

A Figura 36.1A mostra um corte frontal esquemático de um rim, com sua parte mais externa, superficial, o **córtex renal**, a porção interna, a **medula renal**, constituída de **pirâmides**, cuja ponta está envolvida pelos **cálices**, que por sua vez vão se juntar na **pélvis renal**, estrutura membranosa que vai coletar a urina liberada na ponta das pirâmides e levá-la ao **ureter**. Os dois ureteres, um proveniente de cada rim, terminam na **bexiga**, e de lá a urina será levada ao exterior pela **uretra**, cujo **meato** (abertura externa) está localizado na ponta da glândula do pênis, no homem, e na região vulvar, na mulher.

A Figura 36.1B mostra um esquema simplificado da **circulação renal**, que se inicia com a **artéria renal** entrando no rim pelo hilo, em proximidade ao ureter, daí se dividindo

em artérias interlobares e arqueadas. Destas se originam as **artérias interlobulares**, das quais partem as **arteríolas aferentes** dos **glomérulos** renais, estruturas responsáveis pela **ultrafiltração** do sangue. A Figura 36.2 mostra que as **arteríolas eferentes** dos glomérulos dão origem aos **capilares peritubulares**, que vão irrigar os **túbulos renais**, e por fim vão originar as **vênulas** e **veias renais** (esquema à direita da figura). As arteríolas e os capilares mais profundos, próximos à medula renal, podem dar origem a longas alças capilares que se aprofundam na medula, podendo atingir a ponta das pirâmides renais. Só depois deste percurso todo, de volta ao córtex, é que estas alças vão formar **vênulas** e **veias**. Estes vasos capilares longos são chamados de **vasos retos** (*vasa recta*), e têm grande importância no **sistema contracorrente** da medula renal, responsável pela **concentração urinária** e formação de **urina hipertônica**. Há também vasos retos formados diretamente a partir das artérias interlobulares, não passando pelo glomérulo, o que é mostrado pelo desenho à direita da figura. Cada um dos glomérulos, por sua vez, dá origem a um **néfron**, estrutura tubular que vai modificar o ultrafiltrado do sangue por **reabsorção** de sua maior parte e por **secreção** de algumas substâncias. A urina final formada desta forma será levada pelos **dutores coletores** até a ponta das pirâmides renais e daí à pélvis renal, ureter, bexiga e, através da uretra, ao exterior.

A Figura 36.3 mostra o esquema de dois néfrons, um cortical, mais superficial no rim, à direita, e outro justamedular, mais profundo, junto à medula renal, à esquerda. O néfron cortical tem seu glomérulo próximo à superfície cortical, e as demais partes do néfron não penetram muito em direção à medula renal, sua alça de Henle permanecendo na medula externa. Ao contrário, o néfron justamedular tem sua **alça de Henle** atingindo a medula interna, chegando até a proximidade da pirâmide renal. A primeira estrutura que faz parte do néfron é o **glomérulo** (nº 1 na figura), onde ocorre o processo da **ultrafiltração**; em seguida, o ultrafiltrado penetra em um sistema de túbulos renais, o primeiro dos quais é o **túbulo contorcido proximal**, como o nome diz, repleto de convoluções que lhe aumentam o comprimento e a área (2). Segue-se a **parte**

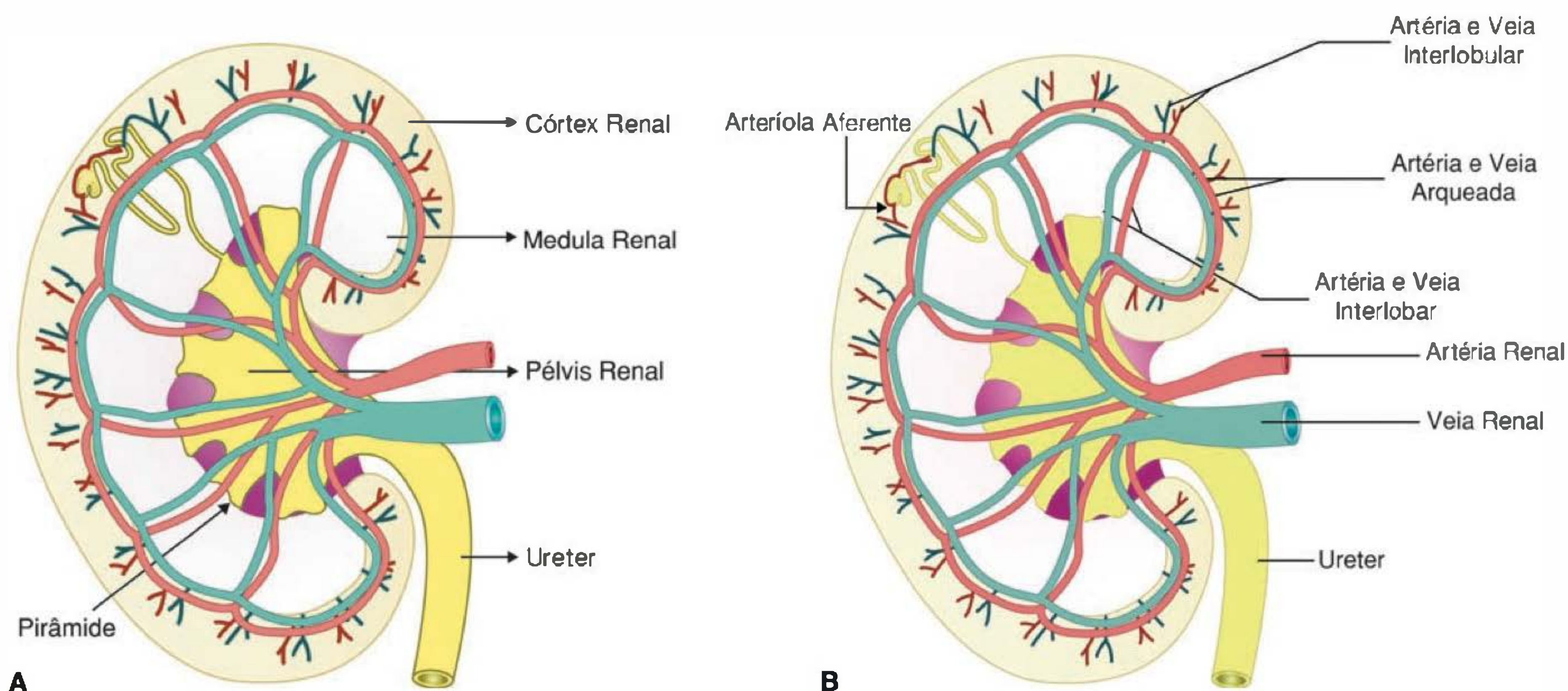
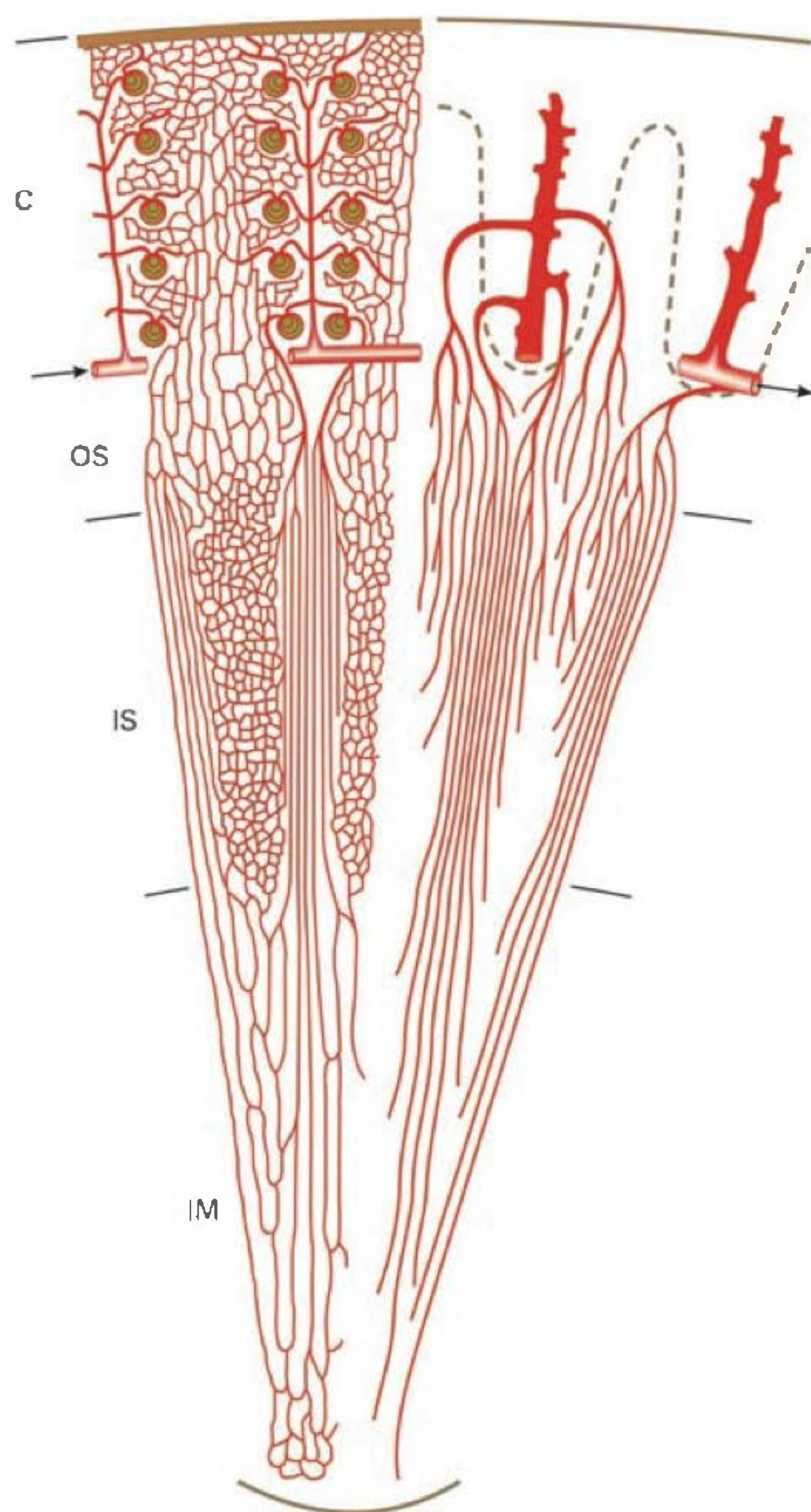


Fig. 36.1 (A) Figura esquemática de corte frontal de rim, mostrando o córtex, a medula, uma pirâmide, a pélvis renal e o ureter. (B) Esquema da circulação renal.



reta do túbulo proximal, que se aprofunda linearmente em direção à medula renal (3). Esta parte reta já integra a **alça de Henle**, seguindo-se o **ramo descendente** delgado desta alça (4), que é longa nos néfrons justamedulares, percorrendo a faixa interna da medula externa e toda a medula interna, mas que é quase inexistente nos néfrons corticais, nos quais não penetra na medula interna. Após a dobra da alça, inicia-se o **ramo ascendente** delgado da alça de Henle (5), seguido pelo **ramo ascendente grosso** (6) da alça. Como será visto em outro capítulo, a alça de Henle é a estrutura mais importante na geração da hipertonicidade urinária, que é baseada de forma importante na disposição em contracorrente desta alça. Este ramo ascendente se aproxima novamente do glomérulo renal, e neste local existe a **mácula densa** (7), estrutura diferenciada do túbulo que é um detector de variações da concentração iônica do lúmen tubular, parte de um mecanismo de regulação da reabsorção de sal. Em seguida, já de volta ao córtex renal, inicia-se o **túbulo contorcido distal** (8), ao qual se segue um curto segmento denominado **túbulo conector** (9). Começa em seguida o **duto coletor cortical** (10), que é formado pela junção de vários néfrons, e que se aprofunda em direção à medula renal. Seguem-se o **duto coletor medular externo** (11), na medula externa, e o **coletor medular interno** (12),

Fig. 36.2 Desenho da microcirculação renal (veja texto). C, córtex; OS, faixa externa da medula externa; IS, faixa interna da medula externa; IM, medula interna. (Esta figura, bem como as Figs. 36.3, 36.4 e 36.5, foram modificadas de Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In: *The Kidney. Physiology and Pathophysiology*. 3 ed., Seldin DW, Giebisch G (eds.). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, pp. 587-654.)

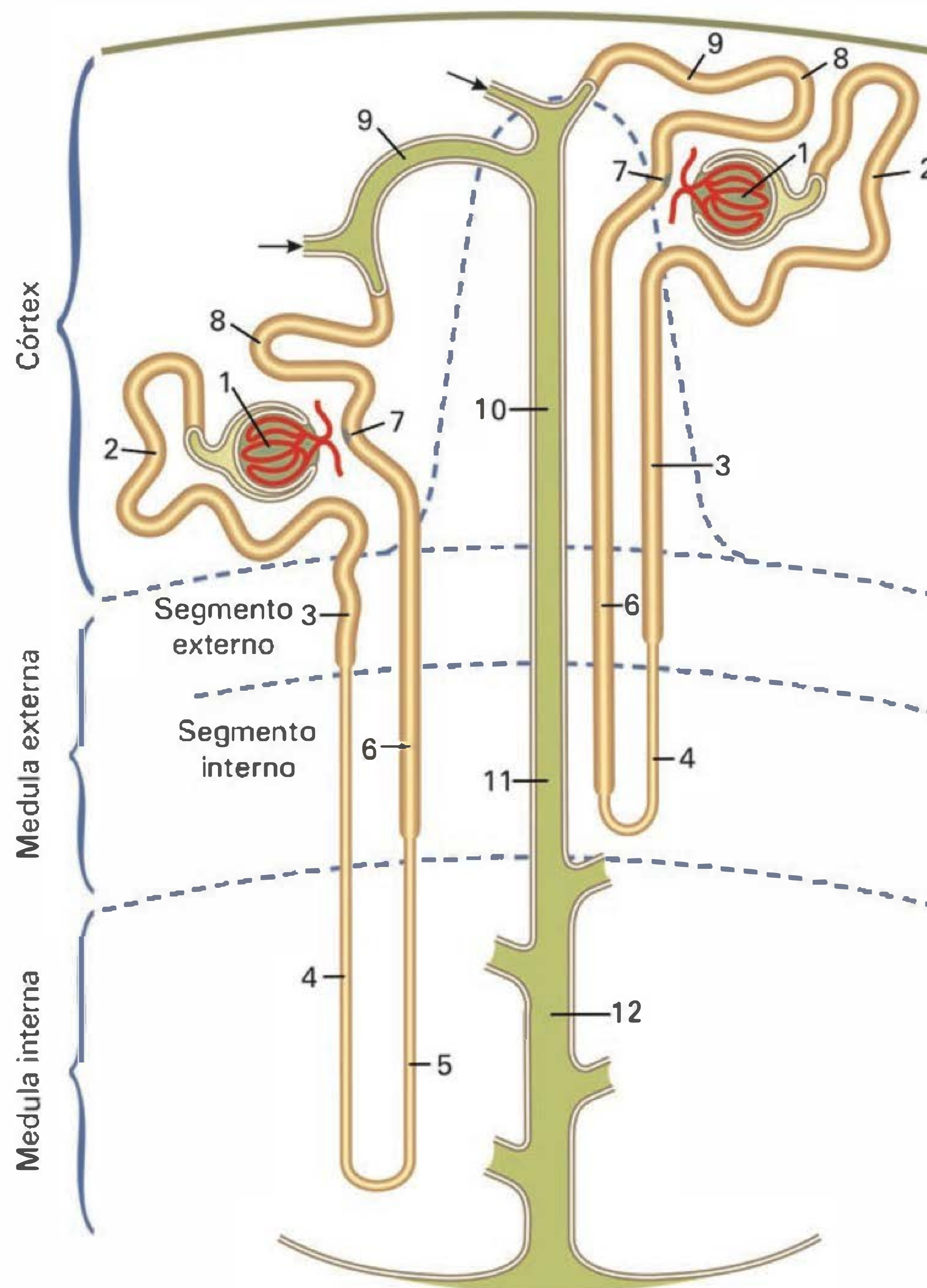


Fig. 36.3 Esquema do néfron: 1, glomérulo; 2, túbulo contorcido proximal; 3, parte reta do túbulo proximal; 4, ramo descendente delgado da alça de Henle; 5, ramo ascendente delgado da alça de Henle; 6, ramo ascendente grosso da alça de Henle; 7, mácula densa; 8, túbulo distal; 9, túbulo conector, com parte inicial do ducto coletor cortical (verde-claro); 10, ducto coletor cortical; 11, ducto coletor medular externo; 12, ducto coletor medular interno.

na medula interna, o qual se abre na ponta da pirâmide renal. Como pode ser visto, o coletor medular externo pode ser subdividido em segmentos da faixa externa e da faixa interna da medula renal.

Veremos agora algumas características mais detalhadas desses segmentos do néfron, começando pelo glomérulo renal. Este, bem como o mecanismo de ultrafiltração que ocorre neste local, será estudado em maior detalhe no Cap. 37. Mas a Figura 36.4 já mostra alguns aspectos de sua estrutura. Uma característica fundamental da circulação renal é a **capilarização** na própria circulação arterial, isto é, entre as arteríolas aferente e eferente do glomérulo. A arteríola aferente se subdivide em um **tufo capilar**, um novelo de capilares, e estes capilares se juntam novamente para formar a arteríola eferente, sendo que esta agora vai formar os **capilares peritubulares**, equivalentes a capilares dos outros tecidos do organismo. A consequência desta disposição é que a pressão nos capilares glomerulares é muito mais elevada (da ordem de 45 a 50 mmHg), que

aquela nos capilares peritubulares, de 10 a 15 mmHg. Isto possibilitará a ultrafiltração do plasma nos capilares glomerulares. Estes capilares são cobertos por uma camada de células epiteliais, que constituem o **folheto visceral** da **cápsula de Bowman**, estrutura que envolve o tufo capilar. O ultrafiltrado que é formado neste local permanecerá inicialmente entre este folheto visceral e a parede externa da cápsula de Bowman, o seu **folheto parietal**, também constituído por uma camada de células epiteliais. A figura mostra também, de forma esquemática, a constituição da **membrana filtrante** do glomérulo, que, de dentro do capilar para fora, consta do **endotélio capilar**, que não é contínuo mas fenestrado, com espaços livres entre suas células. Abaixo destas encontra-se a **membrana basal**, estrutura constituída de material fibroso, predominantemente de **sialoproteínas**, isto é, de proteínas ligadas a moléculas de hidratos de carbono. Por fora temos as células epiteliais, denominadas **podócitos**, pois apresentam prolongamentos em forma de pés (**pedicélio**s), que se inserem na membrana

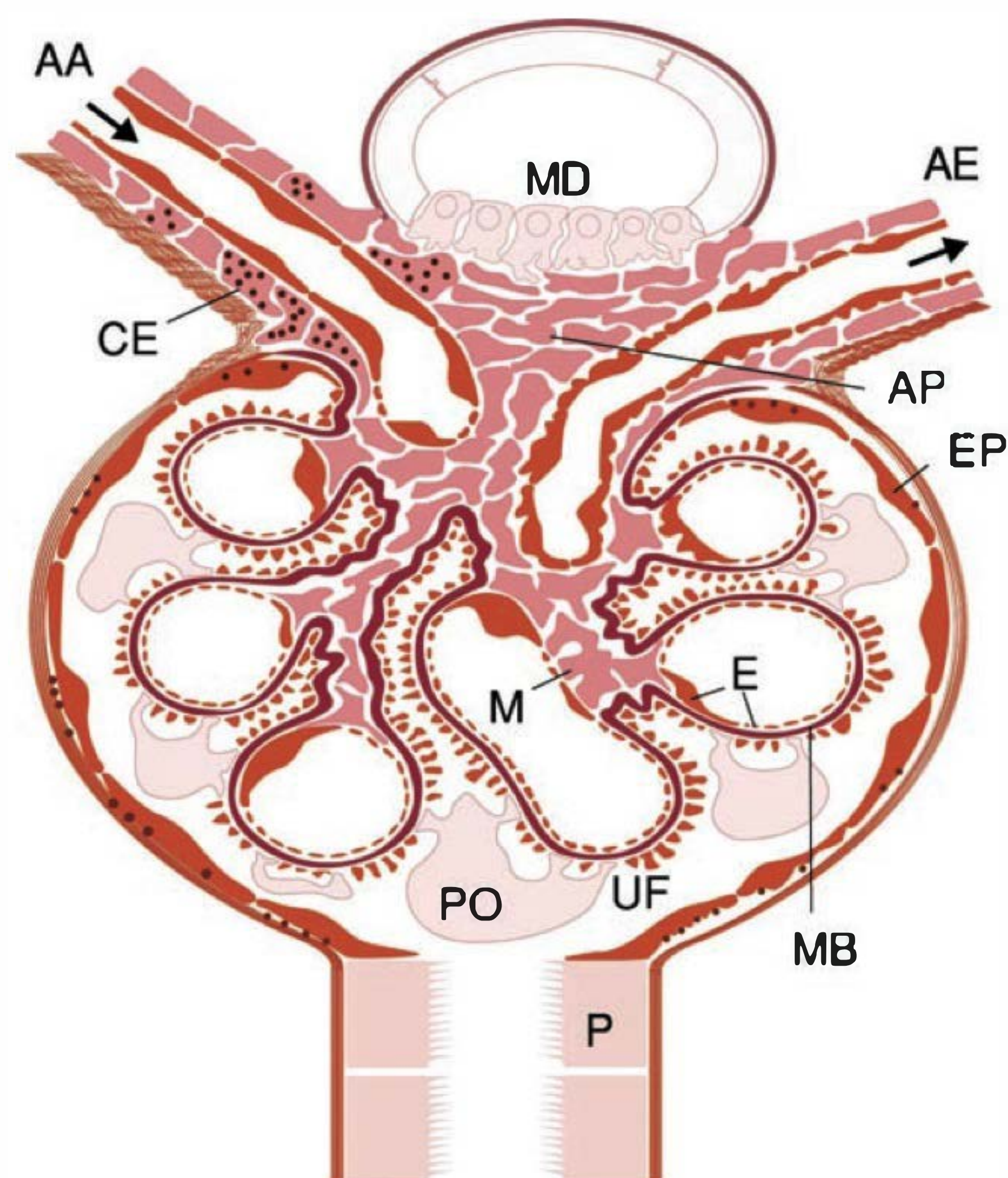


Fig. 36.4 Desenho esquemático do glomérulo renal. AA, arteríola aferente; AE, arteríola eferente; MD, mácula densa; CE, célula epitelióide da AA com grânulos de renina; AP, almofada polar; EP, epitélio parietal da cápsula de Bowman; E, célula endotelial do capilar glomerular; MB, membrana basal; PO, podócito; M, célula mesangial; UF, espaço do ultrafiltrado; P, túbulo proximal.

basal. Maiores detalhes podem ser encontrados no Cap. 37. O ultrafiltrado coletado na cápsula de Bowman encaminha-se em seguida ao túbulo proximal, para percorrer todo o sistema tubular até ser formada a urina final.

Algumas estruturas e células vasculares do glomérulo apresentam interesse especial. Em volta dos capilares e na base em que começa a se formar o tufo capilar há um conjunto de células, as **células mesangiais**, que têm características contráteis, apresentam fibrilas musculares semelhantes às das células de músculo liso, e são sensíveis a peptídeos como **angiotensina** e **peptídeo atrial natriurético**, que podem levar a sua contração ou dilatação, respectivamente, modificando a dinâmica da ultrafiltração glomerular. Por outro lado, no ângulo entre as arteríolas aferente e eferente se encontra um conjunto de células denominado **aparelho justaglomerular**, composto da **mácula densa**, conjunto de células especializadas da parede do início do túbulo contorcido distal, que se apóia ao glomérulo neste local. Essas células podem detectar as concentrações iônicas, particularmente de cloretos, que passam pelo túbulo distal, e com base nisto regular a magnitude do ritmo de filtração glomerular (**retroalimentação** ou **feedback** **túbulo-glomerular**). Fazem parte do aparelho justaglomerular também as células situadas no ângulo entre as arteríolas, constituindo a **almofada polar** (*Polkissen*), e células musculares lisas modificadas da parede da arteríola aferente, portadoras de grânulos de **renina**, uma enzima que intervém na formação do

octapeptídeo **angiotensina**, regulador do tônus vascular, que causa a elevação da pressão arterial por constrição de arteríolas em todo o organismo, p. ex., quando da perda de sangue ou retração do volume extracelular (veja Cap. 40). O aparelho justaglomerular, apesar de não se conhecerem ainda todos os mecanismos de sua atuação, é um importante componente da regulação da função renal, incluindo a magnitude do **ritmo de filtração glomerular** (RFG) e da reabsorção de água e sal ao longo do néfron.

O **túbulo contorcido proximal** é constituído de três segmentos principais, **S1**, **S2** e **S3**, com características celulares próprias. A porção inicial deste túbulo, correspondente ao segmento S1, de comprimento de cerca de 1 mm, é constituída de células ricas em mitocôndrias e com **orla em escova** bem desenvolvida, demonstrando grande capacidade de reabsorção de fluido (veja Figura 36.5). O **segmento S2** constitui a maior parte do túbulo contorcido proximal (cortical), e o **S3** principalmente a **porção reta** descendente deste segmento tubular. Estes segmentos tendem a ter cada vez menos mitocôndrias em direção à alça de Henle, e orla em escova menos desenvolvida, embora com variação conforme a espécie animal: no rato, a orla em escova do segmento S3 é bastante desenvolvida (veja Figura 36.5).

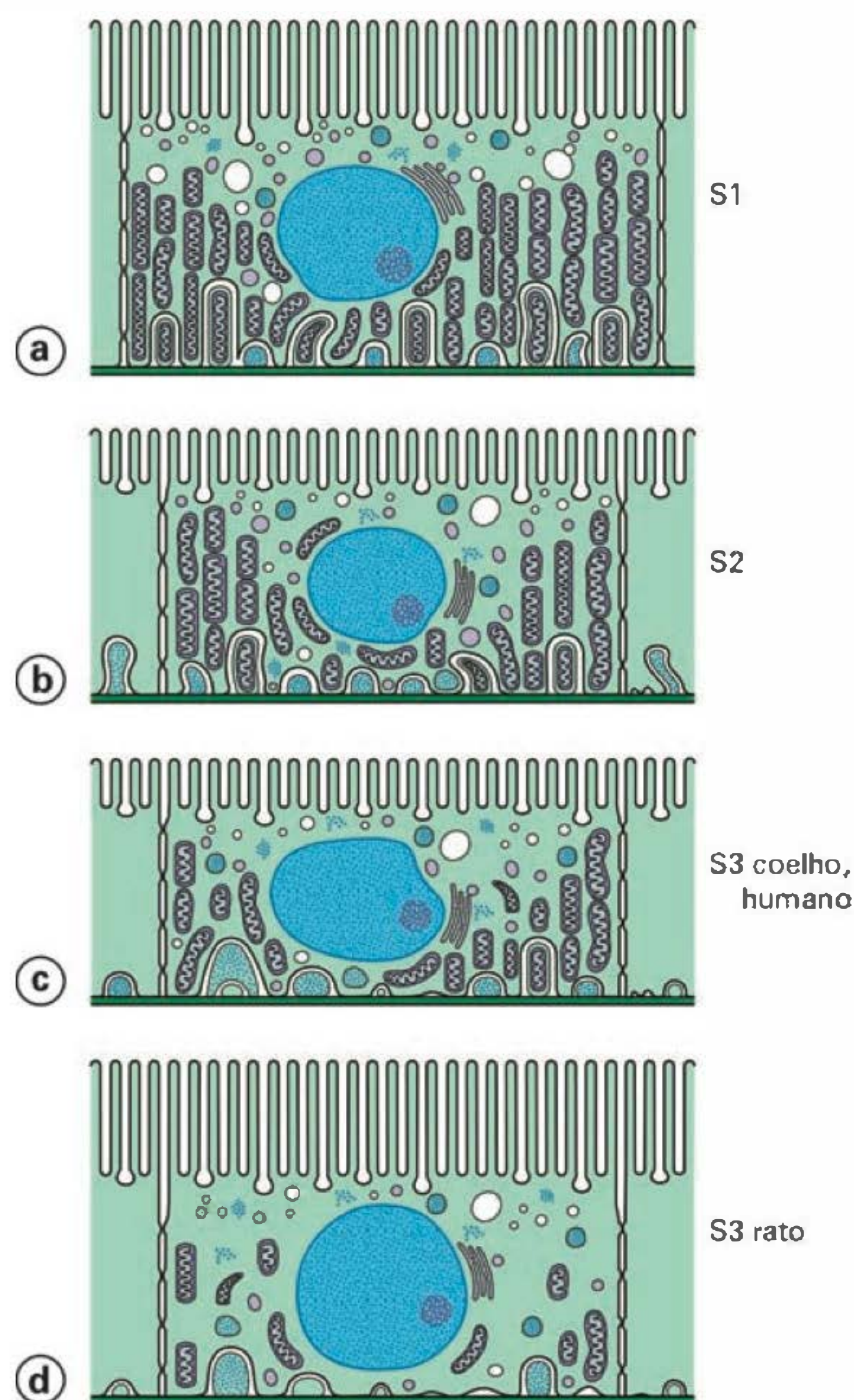


Fig. 36.5 Estrutura do túbulo proximal de mamífero: (a) segmento S1; (b) segmento S2; (c) segmento S3 em coelho e humanos; (d) S3 no rato.

Os **ramos delgados da alça de Henle** têm células muito achatadas, com poucas mitocôndrias, demonstrando assim pouca atividade metabólica e de transporte. Mas têm mesmo assim considerável importância no sistema de concentração e diluição da urina. O segmento mais importante deste sistema é o **ramo ascendente grosso**, de células cuboidais, ricas em mitocôndrias, e responsáveis por importante parcela da reabsorção de sal, embora este segmento seja impermeável à água. De volta ao córtex, temos os segmentos distais corticais, cujo início contém a **mácula densa**, já descrita. A Figura 36.6 mostra estes segmentos, inicialmente o **contorcido distal**, seguindo-se o **segmento conector** e depois o **duto coletor cortical inicial**. Alguns destes segmentos se juntam formando o **duto coletor cortical**. Na região medular, temos, na faixa externa, o **coletor medular externo**, e na interna, o **coletor medular interno**. Na porção terminal da pirâmide renal, denominada **papila**, se encontra o **coletor papilar**, mais grosso que os demais devido à junção de vários coletores mais externos. A partir do segmento de conexão se encontram pelo menos dois tipos celulares, as **células principais**, responsáveis pela absorção de NaCl e pela secreção de K^+ , e as **células intercaladas**, responsáveis pela acidificação da urina, através da secreção de H^+ e da reabsorção ou secreção de bicarbonato. No coletor medular interno e papilar a atividade de transporte se torna mais limitada, ocorrendo no fim só um tipo celular responsável pelos vários tipos de transporte. Uma característica interessante das células do duto coletor é sua **permeabilidade à água**, que na ausência de **hormônio antidiurético** é muito baixa, levando à produção de uma urina muito

diluída, hipotônica. No entanto, sua permeabilidade à água se eleva muito na presença desse hormônio, o que causa reabsorção de água e formação de urina hipertônica. A permeabilidade dos segmentos tubulares se deve à presença de **canais de água** em suas membranas celulares, que são moléculas protéicas, denominadas **aquaporinas**, inseridas nestas membranas. As modificações de permeabilidade se devem à remoção ou inserção destes canais de água, no caso de **aquaporina 2**, na membrana apical (luminal) do duto coletor. Estes aspectos e sua implicação para a função renal serão aprofundados nos capítulos seguintes.

Uma característica importante do epitélio tubular renal é a densidade de ligação entre as células, que depende das **zônulas de oclusão** (*tight junctions*), constituídas por conjuntos de moléculas protéicas que ligam células adjacentes próximo a sua superfície apical. Estes complexos juncionais limitam o movimento de fluido e de substâncias entre as células, pela assim denominada **via paracelular**, cuja permeabilidade varia consideravelmente nos vários segmentos do néfron. A natureza desses complexos pode ser estudada por microscopia eletrônica com **criofratura**, técnica que consiste em congelar o tecido e quebrá-lo mecanicamente, o que leva à separação entre as células ao longo dos folhetos lipídicos bimoleculares das membranas celulares. Pode-se observar estas superfícies que separam células adjacentes (Figura 36.7), notando-se a presença de uma rede de linhas (**cristas**) que são os **complexos juncionais**. Quanto mais densa esta rede de cristas mais densa é a zônula de oclusão, e maior a resistência elétrica do epitélio como um todo. Essa resistência elétrica depende da

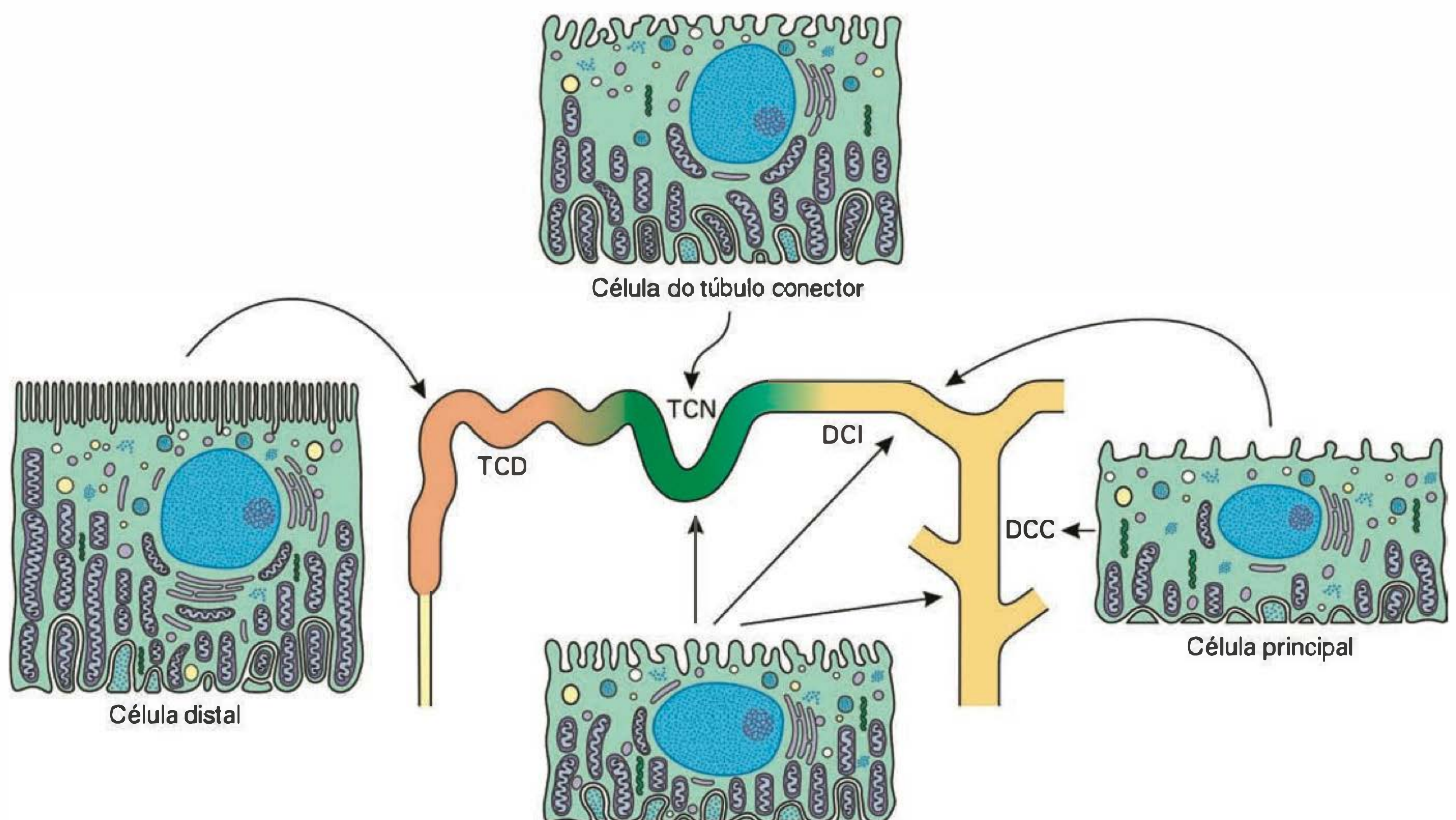


Fig. 36.6 Estrutura do néfron distal. TCD, túbulo contorcido distal; TCN, túbulo conector; DCI, duto coletor inicial (antes da junção); DCC, duto coletor cortical.

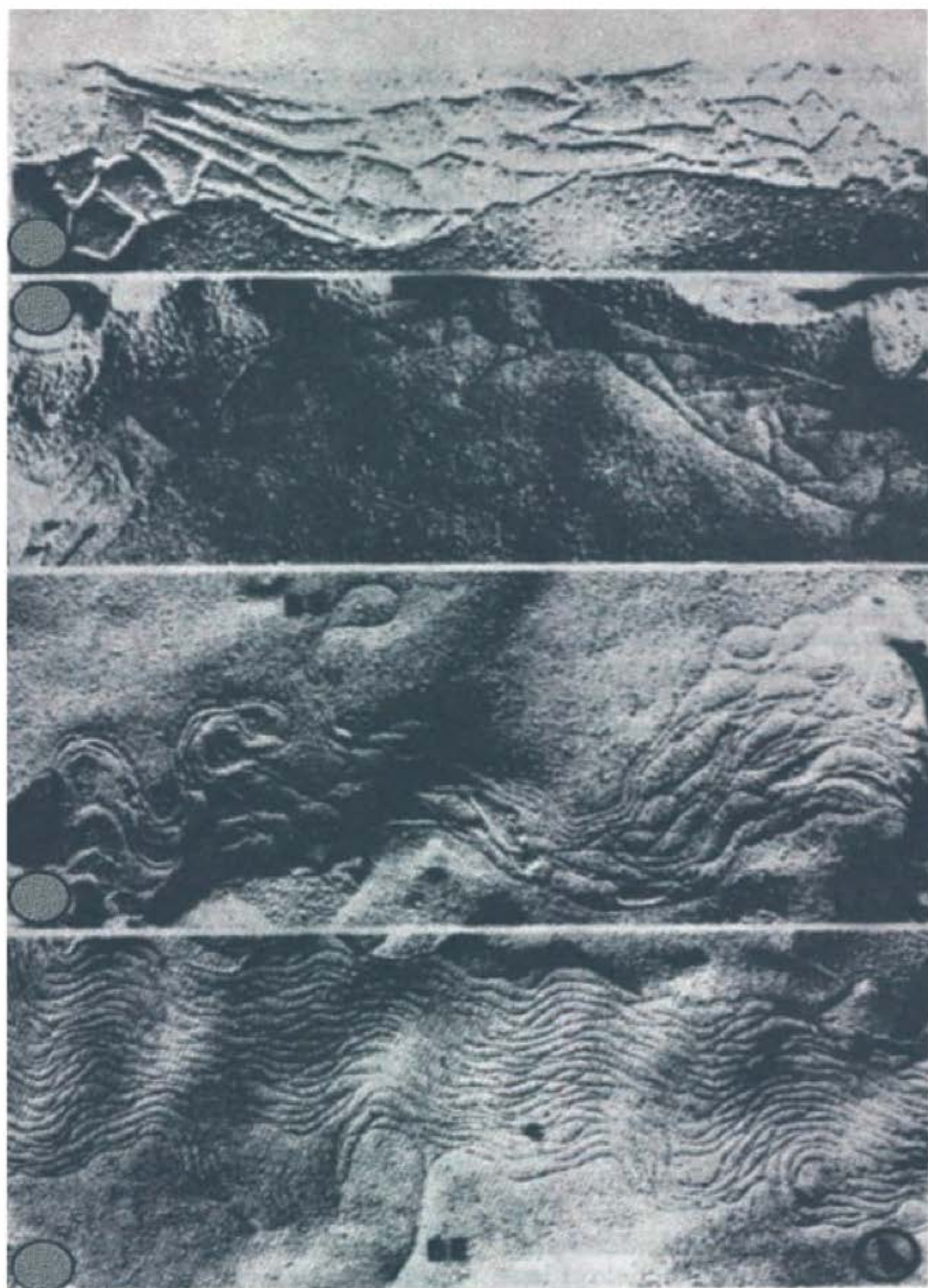


Fig. 36.7 Microscopia eletrônica por criofratura de vários segmentos tubulares de cobra, mostrando a rede de cristas correspondentes às zônulas de oclusão entre células tubulares. Painel superior, túbulo proximal; painel inferior, duto coletor. (Modificado de Peek WD, Shivers RR, McMillan DB. Freeze-fracture analysis of junctional complexes in the nephron of the garter snake, *Thamnophis sirtalis*. *Cell & Tissue Research* 1977; 179:441-453.)

permeabilidade das junções a íons, e é menor no túbulo proximal (painel superior da Figura 36.7), com baixa densidade de cristas, que no duto coletor (painel inferior da figura), que tem a mais alta densidade. O túbulo proximal tem **resistência elétrica** da ordem de 5 ohm.cm^2 , e o duto coletor, de 1.000 ohm.cm^2 , sendo que os demais segmentos apresentam valores intermediários. Portanto, o túbulo proximal tem elevada **permeabilidade paracelular**, que é muito mais baixa em segmentos finais do néfron. A elevada permeabilidade paracelular do túbulo proximal é responsável, em boa parte, por sua elevada capacidade de reabsorção do ultrafiltrado glomerular, enquanto os segmentos mais finais do néfron, devido a sua permeabilidade mais baixa, são capazes de estabelecer elevados gradientes de concentração.

FLUXO SANGUÍNEO RENAL

Cerca de 20-25% do volume de sangue bombeado pelo coração passa pelo rim por unidade de tempo. Esta é uma

magnitude de irrigação tecidual muito maior que aquela de todos os demais tecidos, e reflete a característica particular desta circulação, isto é, o sangue que irriga o rim não tem somente função nutricional, mas majoritariamente uma função de depuração deste sangue, além de regular a constituição do meio interno. Sendo, no humano, o **fluxo sanguíneo renal (FSR)** de cerca de 1.200 mL/min , e o **débito cardíaco** de 5.000 mL/min , em aproximadamente 4 minutos todo o sangue do organismo terá passado pelo rim. Este sangue será distribuído pelos aproximadamente 2 milhões de néfrons dos dois rins humanos, onde será filtrado. As características da circulação renal são muito bem representadas na Figura 36.8, que apresenta o **perfil de pressões** desta circulação. A partir da pressão média da artéria renal, da ordem de 100 mmHg , igual à pressão sistêmica, ocorre queda desta pressão ao longo da arteríola aferente, um vaso de resistência, até 50 mmHg no capilar glomerular. Ao longo deste há pouca modificação da pressão, que cai novamente ao longo da arteríola eferente até cerca de 15 mmHg , valor agora semelhante ao dos capilares de outros tecidos, decrescendo depois para os valores venosos. A característica fundamental desta circulação é a interposição de uma capilarização entre duas arteríolas, que mantém pressão elevada, base para a formação do **ultrafiltrado glomerular**. Como será visto no Cap. 37, a formação deste ultrafiltrado depende essencialmente das forças descritas por **Starling**, isto é, do equilíbrio de pressão **hidrostática intracapilar**, empurrando o fluido através de sua parede, e da **pressão osmótica das proteínas plasmáticas**, ou pressão **oncótica** ou **coloidosmótica**, que tende a manter o fluido (água e solutos dissolvidos) dentro dos capilares. As proteínas são as únicas moléculas que mantêm pressão osmótica em relação à parede capilar por terem massa molecular elevada, não sendo a parede dos capilares permeável a elas, ao contrário das demais moléculas, bem menores, como íons, glicose, aminoácidos etc. Em consequência, o ultrafiltrado é uma solução de características iguais ao plasma, menos as proteínas plasmáticas (exceto pequenas diferenças de concentração de ânions, mais concentrados na cápsula de Bowman e menos no capilar, e diferenças recíprocas para cátions, devidas ao equilíbrio de **Donnan**).

Como é possível calcular, de forma simples e não-invasiva, qual o volume de sangue que circula pelo rim, isto é, o **fluxo sanguíneo renal (FSR)**, e qual a parte que é filtrada, o **ritmo de filtração glomerular (RFG)**? Isto é importante não somente do ponto de vista fisiológico, mas também do clínico, pois a maioria das doenças renais afeta os glomérulos, reduzindo sua irrigação e filtração, e em consequência também o fluxo sanguíneo renal (FSR). O conhecimento da magnitude do FSR e do RFG tem grande valor **diagnóstico** (para definir o tipo de doença renal) e **prognóstico** (para poder prever a evolução da doença renal), pois o grau de comprometimento da circulação pelos glomérulos renais é um indicador de quão avançada está uma dada doença renal.

Para o cálculo do FSR, trataremos em primeiro lugar de determinar o fluxo de plasma pelo rim, o fluxo plasmático renal (FPR). Consideremos que uma substância X dissolvida no plasma passe pelo rim, sendo $Q_{AR}(X)$ a quantidade da mesma que penetra no rim, $Q_{VR}(X)$ a quantidade que

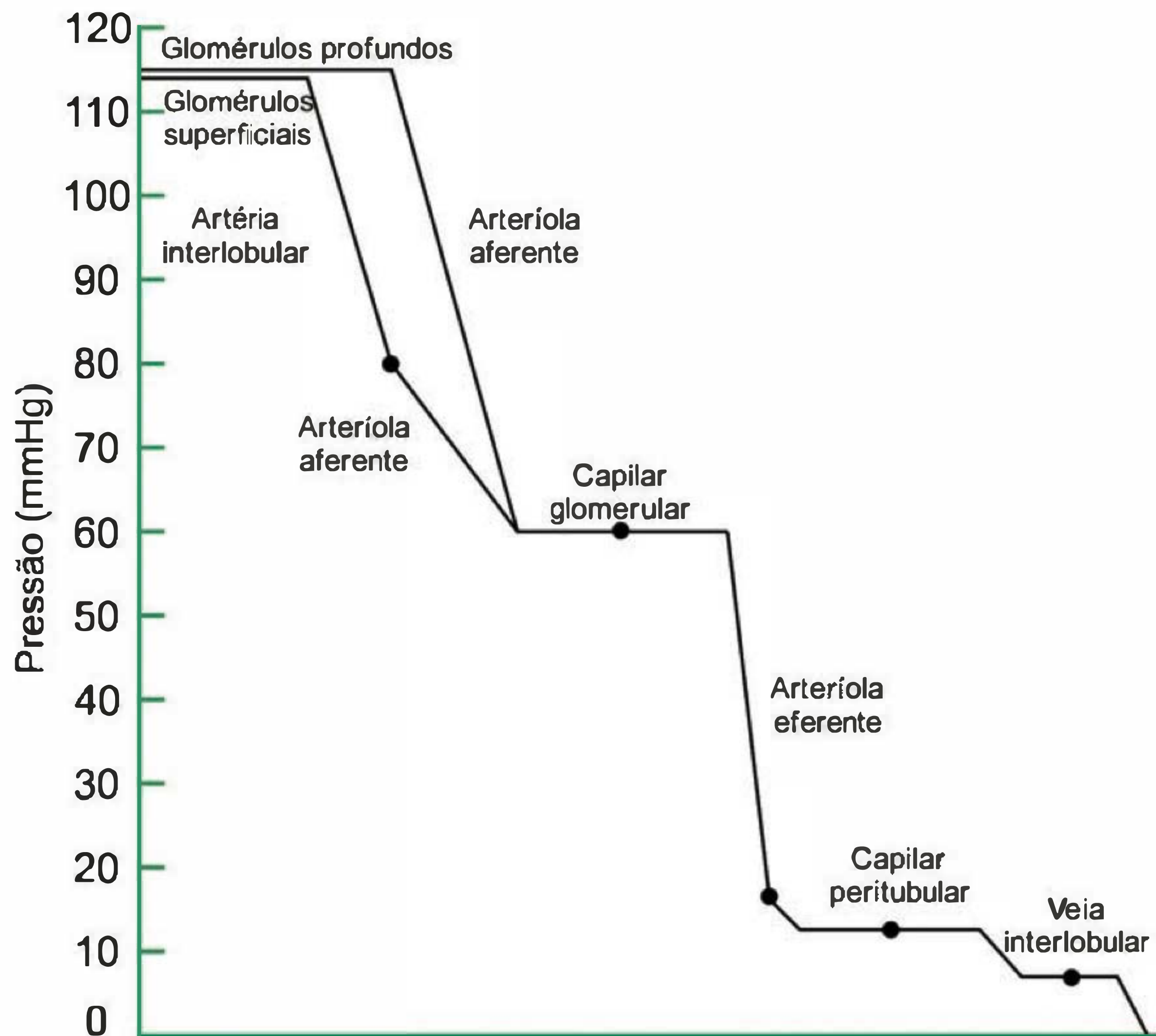


Fig. 36.8 Perfil de pressões hidrostáticas (mmHg) ao longo da circulação renal. De cima para baixo: glomérulos profundos, glomérulos superficiais, artéria interlobular, arteríola aferente, capilar glomerular, arteríola eferente, capilar peritubular, veia interlobular.

sai pela veia renal e $Q_U(X)$ a quantidade que sai pela urina, em cada minuto. Teremos então:

$$Q_{AR}(X) = Q_{VR}(X) + Q_U(X) \quad (36.1)$$

A quantidade $Q_{AR}(X)$ será igual ao produto da concentração no plasma arterial da substância X pelo FPR, o volume de plasma que passa pelos rins por minuto:

$$Q_{AR}(X) = AR_X \times FPR$$

Da mesma forma, $Q_{VR}(X) = VR_X$ (concentração de X na VR) \times FPR e $Q_U(X) = U_X$ (concentração urinária de X) \times V (fluxo urinário).

A equação 36.1 fica então:

$$AR_X \times FPR = VR_X \times FPR + U_X \times V \quad (36.2)$$

Onde V é o volume de urina excretado por minuto ou fluxo urinário.

Daí temos:

$$AR_X \times FPR - VR_X \times FPR = U_X \times V$$

e, finalmente,

$$FPR = \frac{U_X \times V}{(AR_X - VR_X)} \quad (36.3)$$

Podemos, assim, calcular o FPR com base na quantidade de substância excretada na urina e na diferença de concentrações artério-venosas da mesma. Esta técnica está baseada no "princípio de Fick", aplicada também para calcular o fluxo sanguíneo pulmonar, podendo ser usada sempre

que um órgão retira ou adiciona uma determinada substância ao sangue que passa por ele. Estes dados são fáceis de obter, com exceção da concentração na veia, que deve ser da veia renal, obtida por cateterismo. Para escapar desta dificuldade, podemos usar substâncias cuja concentração venosa renal seja igual ou próxima a zero. Para isto, a substância deve ser não só filtrada, mas também secretada pelos túbulos renais, de modo a eliminá-la totalmente do sangue, ou melhor, transferi-la totalmente à urina em sua passagem pelo rim. Nessas condições, teríamos ($VR_X = 0$):

$$FPR = \frac{U_X \times V}{(AR_X - VR_X)} \text{ ou } FPR = \frac{U_X \times V}{P_X} \quad (36.4)$$

$$P_X = AR_X$$

em que P_X é a concentração no plasma periférico, de qualquer veia, o que ocorre para todas as substâncias que não sofrem metabolização ao passar pelos tecidos. Um exemplo de substância que preenche essas condições é o **para-amino-hipurato de sódio (PAH)**, totalmente depurado (*cleared* em inglês) do sangue em sua passagem pelo rim. O FPR assim obtido é dado em mL/min e, de uma forma mais genérica, é denominado **depuração** (ou *clearance*) renal do PAH, que representa o volume de plasma depurado da substância pelo rim por minuto. Em humanos, o FPR é da ordem de 600 mL/min. No caso do PAH, como todo o plasma é depurado, o seu *clearance* é igual ao fluxo plasmático renal. No caso de substâncias não totalmente depuradas, o *clearance* é menor que o FPR, e para

substâncias não excretadas na urina é igual a zero, pois nesse caso, $U = 0$. Portanto:

$$FPR = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}}$$

Neste ponto, é importante definir **depuração renal** ou *clearance*, um conceito que será muito utilizado doravante: depuração ou *clearance* é o volume virtual de plasma totalmente depurado da substância X por minuto. Por que virtual? Porque na realidade cada mL de plasma é parcialmente depurado pelo rim, mas o conceito de depuração separa o plasma do indivíduo em duas partes, uma que permanece com sua concentração original de X, e outra totalmente depurada de X, cujo volume em mL/min é a depuração ou *clearance* da substância X. Objetivamente, a concentração real de X será devida a uma mistura dessas duas parcelas.

Uma vez tendo obtido o FPR, podemos obter o fluxo sanguíneo renal, FSR, com base no **hematócrito (Ht)**, que é a fração do sangue representada por glóbulos vermelhos e brancos. Este valor é obtido centrifugando-se sangue em um fino tubo de ensaio e medindo-se o comprimento da parte preenchida por glóbulos e por plasma. Teremos então:

Ht = volume de glóbulos/volume de sangue total, ou
Ht = volume de glóbulos/(volume de plasma + volume de glóbulos)

Desta relação, obtemos:

FPR corresponde a $(1 - Ht) \times$ fluxo de sangue total,

$$e: \quad FSR = FPR / (1 - Ht) \quad (36.5)$$

No caso do humano, o FSR é da ordem de 1.100 a 1.200 mL por minuto.

Um problema com essas medidas é que o FPR medido por PAH é cerca de 5-10% menor que o valor medido pelo princípio de Fick, isto é, medindo-se o PAH na veia renal. No caso do *clearance* de PAH, assume-se que a concentração na veia renal é igual a zero, mas em realidade isto não é inteiramente assim: há uma pequena concentração residual de PAH, o que é devido à extração incompleta de PAH pelo rim; essa extração depende da secreção tubular de PAH, que não ocorre em todo o tecido renal. É função dos túbulos proximais, mas não dos elementos medulares do rim. Por isso, o sangue que passa pela medula (e marginalmente também de tecidos não funcionais como a cápsula renal) não é depurado inteiramente. Assim, o FPR também é denominado "fluxo plasmático cortical", a região rica em túbulos proximais, e a diferença entre o valor obtido pelo método de Fick e o C_{PAH} tem sido por vezes utilizada para medir o "fluxo plasmático medular".

Outro caso particular de depuração ou *clearance* é o do **ritmo de filtração glomerular (RFG)**. Este pode ser medido usando-se uma substância Y que seja filtrada no glomérulo, mas não reabsorvida nem secretada pelos túbulos. Neste caso, a quantidade filtrada desta substância é igual àquela excretada na urina, e a depuração desta substância será igual ao RFG. Introduzimos aqui o conceito de **carga filtrada (CF)**, que é a quantidade filtrada de uma substância no glomérulo por minuto, e de **carga excretada (CE)**, a quantidade da substância excretada na urina por minuto. Assim, teremos:

$$CF_Y = CE_Y$$

portanto,

$$RFG \times P_Y \text{ (ou } UF_Y) = U_Y \times V$$

Em que UF_Y é a concentração de Y no ultrafiltrado. Para substâncias livremente filtráveis, $UF_Y = P_Y$ (a concentração plasmática) e temos então:

$$RFG = \frac{U_Y \times V}{P_Y} \quad (36.6)$$

Substâncias adequadas para esta medida são a **inulina**, uma polifrutose de PM igual a cerca de 5.000, o padrão, ou a **creatinina**, um pouco secretada pelos túbulos, mas que tem a vantagem de ser endógena, não necessitando de sua infusão venosa (veja detalhes no Cap. 37). A equação 36.6 é um *clearance*, e o *clearance* da inulina ou da creatinina são então medidas do RFG. Temos então que:

$$RFG = C_{in} = \frac{U_{in} \times V}{P_{in}}$$

Além da depuração de PAH e do método de Fick, outros métodos, mais invasivos, têm sido usados para medir o fluxo sanguíneo renal, principalmente para estudos experimentais. Entre estes, temos aqueles que usam **gases nobres, radioativos**, como o kriptônio (^{85}Kr) e o xenônio (^{133}Xe). O gás é introduzido no sangue pela respiração de uma mistura gasosa contendo uma pequena proporção do gás nobre. Após equilibrar o rim com o gás, interrompe-se o fluxo de gás e mede-se, com um detector externo de raios gama, a queda da radioatividade da região renal. Esta queda se dá de forma multiexponencial, cada exponencial dependendo de uma parte do tecido renal (córtex, medula externa, medula interna, tecidos perirrenais). É assim possível obter uma avaliação aproximada dos fluxos sanguíneos desses diferentes tecidos. Um método que permite obter avaliação mais exata do FSR pelos diferentes tecidos renais é o método das **microesferas**. Injeta-se na circulação (ventrículo esquerdo) uma suspensão de microesferas de plástico de 10 a 15 μm , que serão retidas nos capilares de forma proporcional à irrigação do respectivo tecido. No caso do rim, ficarão impactadas nos capilares glomerulares, e, sendo marcadas por isótopos radioativos, sua concentração pode ser facilmente medida em fragmentos de tecido. É claro que a densidade de distribuição dessas microesferas não deve prejudicar o fluxo sanguíneo normal do órgão. Por fim, pode-se usar **fluxômetros eletromagnéticos** aplicados ao redor da artéria renal. Os últimos dois métodos obviamente não podem ser aplicados no humano.

REGULAÇÃO DO FLUXO SANGÜÍNEO RENAL

A irrigação sanguínea renal é um processo da mais alta importância, e por esta razão apresenta vários mecanismos de regulação, que permitem adaptá-la às necessidades do organismo em diferentes situações. Um aspecto importante é a relação entre o FSR e a pressão arterial (PA). Esta relação está esquematizada na Figura 36.9, e mostra ausência de correlação entre FSR e PA: na faixa de PA de 80 a 150 mmHg, aproximadamente, ocorre uma região em que tanto FSR como RFG se mantêm praticamente estáveis. A manutenção de FSR e RFG nesta faixa permitirá manter a função renal normal, apesar de variações consideráveis da PA. A

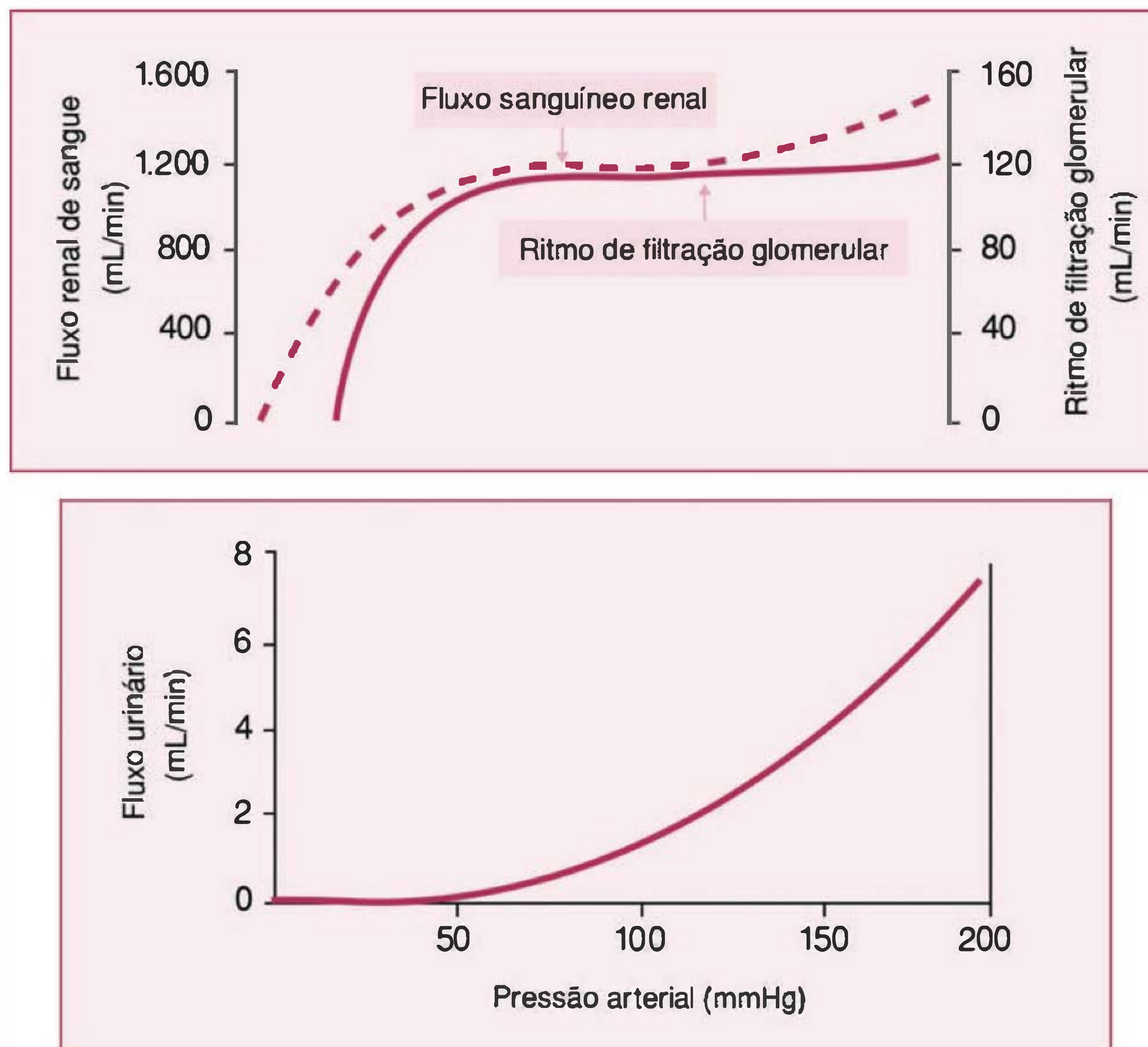
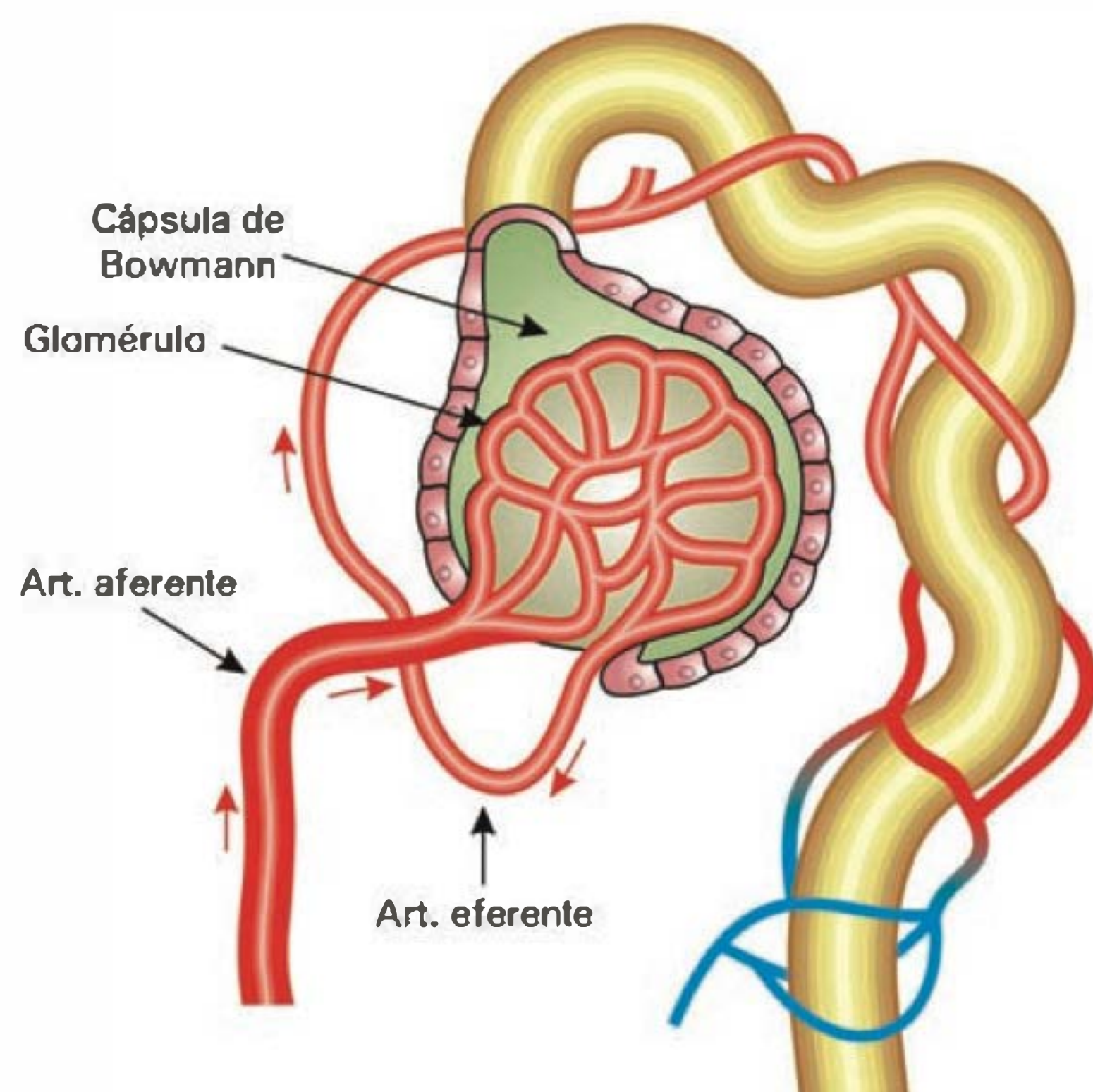


Fig. 36.9 Auto-regulação do fluxo sanguíneo renal e do ritmo de filtração glomerular. No painel inferior, relação da pressão arterial com o fluxo urinário.

parte inferior da figura mostra a relação entre PA e fluxo urinário (**natriurese pressórica**). Nota-se que a maior elevação deste fluxo ocorre acima do limiar de auto-regulação. Os mecanismos regulatórios que possibilitam esta manutenção são englobados no conceito de “**Auto-regulação do Fluxo Sanguíneo Renal**”, “auto” porque esta regulação é independente de inervação, isto é, ocorre também no rim isolado perfundido. Dois mecanismos têm sido propostos para explicar este fenômeno, que não é exclusivo do rim, mas ocorre também em alguns outros tecidos. O primeiro é um mecanismo **miogênico**, isto é, as células musculares lisas da parede das arteríolas aferentes reagem à distensão destes vasos, contraindo-se espontaneamente, portanto reduzindo o diâmetro vascular e diminuindo o fluxo sanguíneo quando se eleva a PA. Esta ativação das células musculares lisas deve-se a canais de cátions sensíveis a tensão, que se abrem quando a membrana celular é distendida, despolarizando esta membrana e assim desencadeando a contração das miofibrilas. Outro mecanismo é o **feedback (retroalimentação) túbulo-glomerular**, segundo o qual a elevação da PA inicialmente eleva o FSR, seguido do RFG, com maior chegada de fluido tubular à porção terminal do ramo ascendente grosso da alça de Henle. Neste local existe a mácula densa (veja anteriormente), cuja membrana apical contém co-transportadores Na^+ , K^+ , 2Cl^- , que permitem a entrada de Na e Cl nestas células, elevando sua concen-

tração. Na membrana basolateral das mesmas há canais de Cl^- que, com a saída destes íons da célula, causam sua despolarização, a qual, por sua vez, abre canais de Ca^{2+} , permitindo a entrada na célula de íons Ca^{2+} . A elevação do Ca^{2+} celular vai liberar agentes vasomotores como adenosina e ATP, que causariam contração das células musculares lisas do aparelho justaglomerular (células mesangiais) e das arteríolas aferentes situadas na vizinhança imediata da mácula densa. Ambos os mecanismos tendem a reduzir o FSR e o RFG quando aumenta a PA e, em consequência, é compensado o efeito da PA mais elevada sobre os parâmetros da função renal.

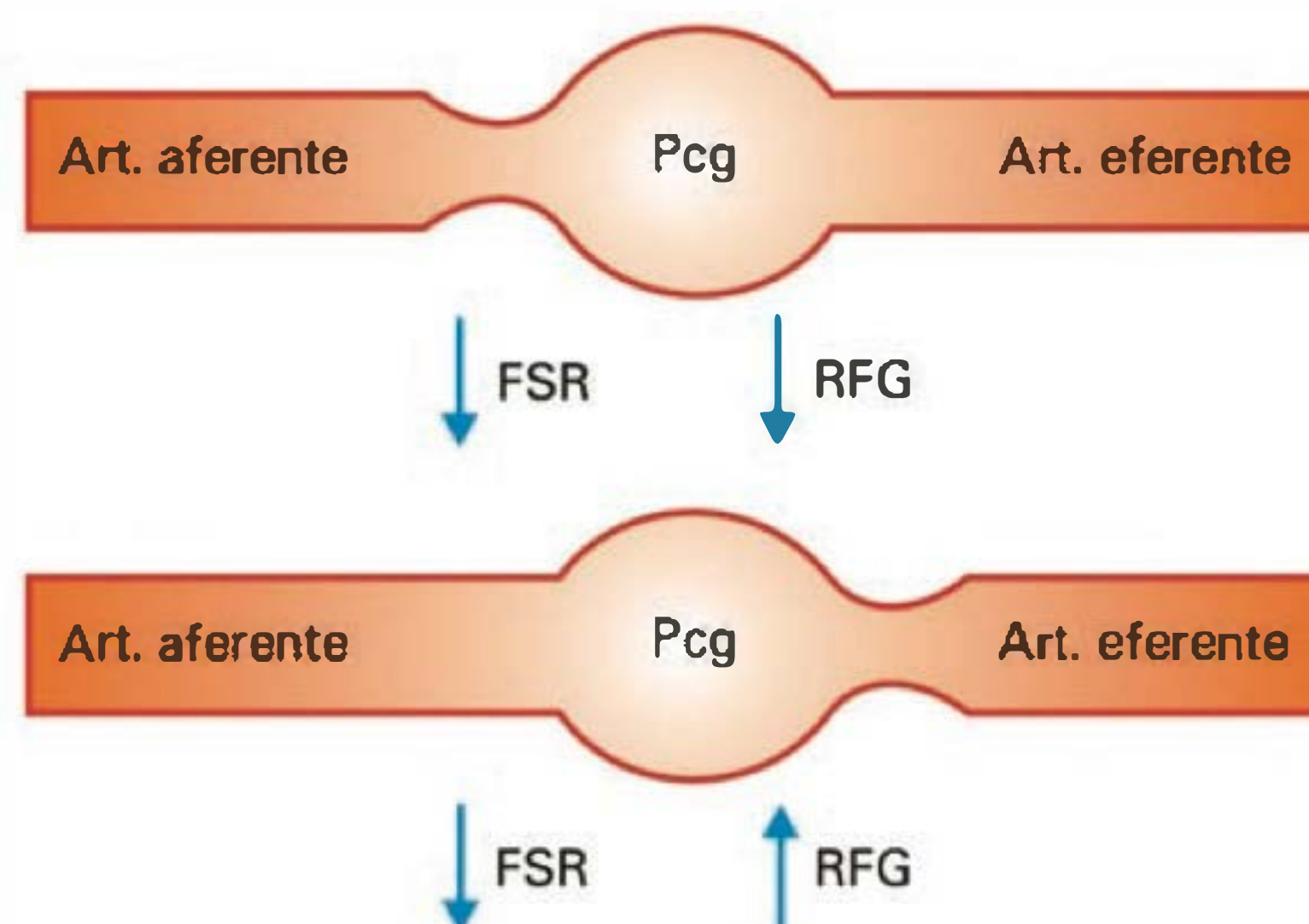
Modificações do fluxo sanguíneo renal dependem basicamente da **vasoconstrição e dilatação das arteríolas aferentes (AA) e eferentes (AE)**. Vários agentes afetam estas arteríolas de maneira diferente. A Figura 36.10 mostra esquematicamente o que ocorre com FSR e RFG quando se modifica a constrição dessas arteríolas isoladamente. Assim, havendo vasoconstrição da AA, haverá queda de FSR e RFG ao mesmo tempo. O oposto ocorrerá com sua dilatação, o que é compreensível, porque a pressão de todo o leito vascular renal se modificará coerentemente. Por outro lado, a constrição das AE causa queda de FSR e elevação do RFG. Esta elevação ocorre pois a pressão nos capilares glomerulares vai se elevar. O oposto ocorrerá com a queda da resistência das AE: o FSR se elevará devido à queda de resistência global



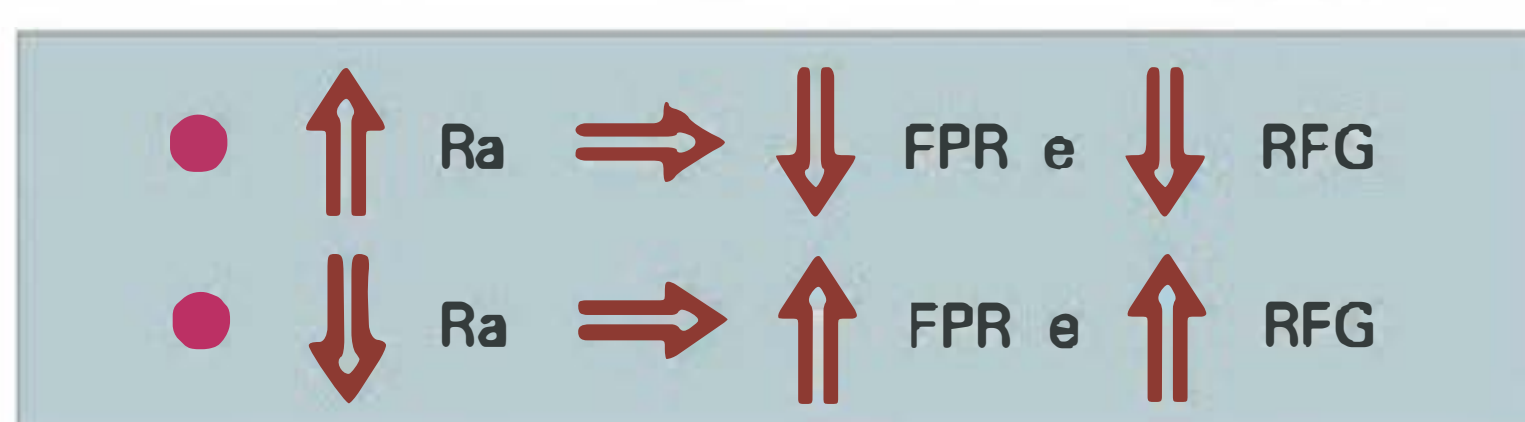
Regulação do FSR e do RFG

$$\text{Fluxo} = \frac{\Delta P}{R}$$

$$\text{RFG} = K_f \times (P_{cg} - P_{EB} - \pi_{cg})$$



Resistência da arteríola aferente (Ra)



Resistência da arteríola eferente (Re)



Fig. 36.10 Papel da resistência de arteríolas aferentes (AA) e eferentes (AE) na regulação do FSR e RFG. FSR, fluxo sanguíneo renal; RFG, ritmo de filtração glomerular; FPR, fluxo plasmático renal; Art., arteríola; Pcg, pressão capilar glomerular.

do leito vascular, e o RFG cairá, pois a pressão glomerular cairá. Essas modificações se tornam compreensíveis quando se observa o perfil de pressões da Figura 36.8.

O efeito de agentes vasomotores pode afetar de maneira diferente AA e AE. A renina, primeiro elemento do sistema renina-angiotensina-aldosterona, é uma enzima proteolítica que se origina em células musculares lisas modificadas da AA, que age sobre o angiotensinogênio do plasma, liberando angiotensina 1, peptídeo de 10 aminoácidos, que por sua vez sofre a ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), que o transforma em angiotensina II, de 8 aminoácidos. A angiotensina II produz vasoconstrição tanto de AA como de AE, mas predominantemente de AE. Em consequência, cai o FSR e também o RFG, mas este em uma proporção marcadamente menor, pois a constrição maior da AE mantém a pressão no capilar glomerular relativamente mais elevada. Este efeito vai elevar a fração de filtração (FF) do rim:

$$FF = \text{RFG}/\text{FPR}$$

Como o RFG se reduz menos que o FPR, esta fração se eleva.

Outro agente vasomotor de grande importância é o peptídeo atrial natriurético, de 23 aminoácidos, que é liberado de células atriais quando o átrio é distendido. Este peptídeo dilata AA e AE, causando elevação de FSR e RFG,

o que leva a acentuada diurese e natriurese, tendendo a contrabalançar a expansão do volume extracelular que foi a origem da distensão atrial. Vários outros agentes vasomotores também afetam FSR e RFG, como vasopressina, epinefrina, prostaglandinas e óxido nítrico.

CONCEITOS GERAIS DE FUNÇÃO TUBULAR

Como vimos anteriormente, o primeiro passo da formação da urina é a filtração glomerular. O RFG é de cerca de 120 mL/min no humano, aproximadamente 1/5 do fluxo plasmático renal. A relação

$$FF = \text{fração de filtração} = \text{RFG}/\text{FPR} \quad (36.7)$$

mostra então que cerca de 20% do plasma que passa pelo rim é filtrado, e os restantes 80% continuam percorrendo a arteríola eferente e os capilares peritubulares.

Manejo do filtrado ao longo dos túbulos. Dos 120 mL/min de RFG só cerca de 1 mL/min vai constituir a urina final. Assim, 119 mL/min deverão ser reabsorvidos ao longo dos túbulos renais, concentrando em alto grau as substâncias não reabsorvidas ou pouco reabsorvidas. Isto é efetivado por uma série de mecanismos de transporte, principalmente de NaCl e água, como será detalhado em capítulos posteriores. A maior parte desta reabsorção se dará ao longo do túbulo proximal. A proporção de fluido reabsor-

vida ao longo dos diferentes segmentos do néfron pode ser medida pela modificação da concentração de uma substância não reabsorvível como a inulina ao longo dos diversos segmentos. Por exemplo, pode-se obter uma amostra de fluido tubular no fim da parte contorcida superficial do túbulo proximal pela técnica da micropunção, pela qual se usa uma micropipeta de vidro para puncionar um segmento tubular, aspirar pequeno volume de fluido (fluido tubular, FT) e dosar sua concentração de inulina, que é comparada com a do plasma. Suponhamos que tenhamos obtido, neste local do túbulo, uma concentração de inulina 3 vezes maior que a do plasma, isto é:

$$FT_{In}/P_{In} = 3$$

Se a concentração de inulina neste local é 3 vezes superior à plasmática, igual à concentração no ultrafiltrado, isto quer dizer que a inulina filtrada agora está contida em um volume de 1/3 do volume filtrado, ou, em outras palavras, que 2/3 do volume filtrado foram reabsorvidos até este ponto. Isto é, ao longo da parte contorcida do túbulo proximal cerca de 66% do volume filtrado são reabsorvidos. Se medirmos o volume de fluido coletado em mL/min (ou melhor, no caso, em nanolitros/min) obteremos o **ritmo de filtração glomerular por néfron**:

$$RFGn = (FT_{In}/P_{In}) \times Vn$$

Em que Vn é o fluxo de fluido por minuto por néfron.

Um valor interessante de ser calculado é a **razão de excreção (RE)** de uma substância:

$$RE = C_x/C_{In}$$

Em que C_x é o *clearance* da substância x, e C_{In} o da inulina (= RFG). Se a substância for filtrada, não reabsorvida nem secretada, esta razão será igual a 1, indicando se tratar de substância de propriedades semelhantes à inulina. Se $C_x/C_{In} < 1$, a substância é reabsorvida, o que é exemplificado pelo caso da glicose, cujo *clearance* = 0, por ser totalmente reabsorvida ao longo do néfron. No caso de substâncias secretadas pelos túbulos, isto é, transportadas do sangue peritubular para a luz tubular, $C_x/C_{In} > 1$. O exemplo típico é o PAH, filtrado e secretado pelos túbulos. Essas observações mostram que o próprio *clearance* renal é capaz de dar importantes informações a respeito do manejo de uma substância pelo néfron. Note que na realidade o que se precisa é a razão:

$$RE = U_x/P_x / U_{In}/P_{In},$$

pois havendo medidas simultâneas da substância x e da inulina, o fluxo urinário, igual para as duas substâncias, se cancela. A mesma relação pode ser utilizada para amostras colhidas do túbulo renal, colocando FT em vez de U, isto é, a concentração no fluido tubular em vez da concentração urinária, o que permite observar o que acontece ao longo

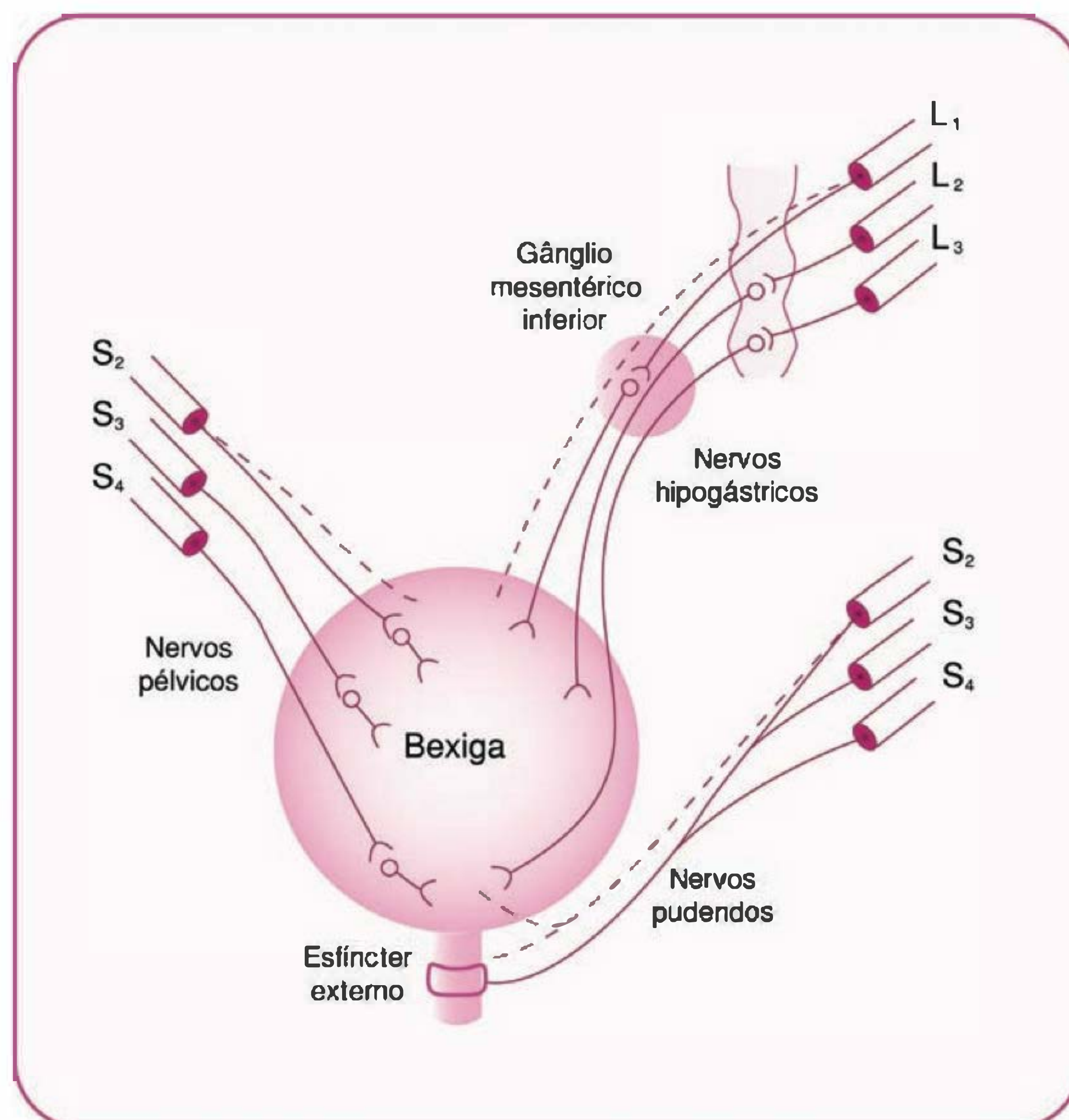


Fig. 36.11 Inervação da bexiga e uretra. Linhas tracejadas, vias aferentes.

dos diversos segmentos tubulares e não somente em relação ao rim como um todo.^{1,3,4}

VIAS URINÁRIAS: URETERES E BEXIGA

A partir das pirâmides renais, em cuja ponta desembocam os dutos coletores medulares, as estruturas que levam a urina ao exterior não mais modificam a urina. Estas estruturas incluem a **pélvis renal**, os **ureteres**, a **bexiga** e a **uretra**. Os **ureteres** são condutos cuja parede contém fibras musculares lisas, em feixes longitudinais, circulares e espirais, capazes de levar a urina, através de movimentos peristálticos, da pélvis renal à bexiga. Há movimentos deste tipo de 1 a 5 vezes por minuto. Os ureteres atravessam a parede da bexiga de maneira oblíqua, o que previne o refluxo da urina quando a bexiga está cheia. Os estímulos à musculatura ureteral se originam de marca-passos situados na pélvis renal, e os potenciais de ação passam de célula a célula por **junções comunicantes** (*gap junctions*), constituindo um aparente sincício. Esses potenciais de ação podem ser desencadeados por meio da distensão dos ureteres.

A musculatura lisa da bexiga também está organizada em feixes longitudinais, circulares e espirais, conjunto denominado **músculo detrusor**. Esses feixes se prolongam para a uretra, constituindo lá o **esfíncter uretral interno**. Um pouco mais abaixo encontra-se outro esfíncter, o **esfíncter uretral externo**, constituído de músculo esquelético. O epitélio da bexiga é do tipo transicional, com uma camada superficial de células achatadas e uma camada mais profunda de células cuboidais.

A bexiga urinária é innervada por fibras simpáticas, parassimpáticas e somáticas (veja Figura 36.11). As células musculares da bexiga no humano não apresentam junções comunicantes e, portanto, há uma terminação nervosa para cada célula. A musculatura lisa da bexiga e o esfíncter uretral interno são innervados por **fibras simpáticas** provenien-

tes da **coluna intermediolateral** dos segmentos 10^o torácico a 3^o lombar. Essas fibras pré-gangliônicas passam pelos nervos esplâncnicos lombares ao plexo hipogástrico superior, onde originam os **nervos hipogástricos**. Estes atingem o **plexo hipogástrico inferior**, onde fazem sinapse com as fibras pós-ganglionares, que continuam até a parede da bexiga via parte distal dos nervos hipogástricos.

A **inervação parassimpática** se origina da coluna intermediolateral de S₂ a S₄ da medula sacra. Estas fibras pré-ganglionares atingem a parede da bexiga pelos **nervos pélvicos**, fazendo sinapse com os neurônios pós-ganglionares na parede da bexiga.

Quadro 36.1 Hidronefrose e outras afecções das vias urinárias

Quando a pressão em vias urinárias se eleva de forma crônica, como ocorre na obstrução ureteral, p. ex., por cálculos urinários impactados em um ureter ou tumores, a pressão ureteral se eleva a valores de cerca de 70 a 80 cm de água. Se esta situação permanece por tempo longo, o que pode ocorrer quando a obstrução é unilateral, a elevação da pressão se transmite aos túbulos renais e tende a bloquear a filtração glomerular. Isto pode levar à dilatação de ureteres e túbulos, com compressão do epitélio renal, o que se denomina **hidronefrose**. Nesta situação, inicialmente há muita dor, mas com o tempo a pressão se reduz devido ao equilíbrio entre a filtração glomerular, muito reduzida, e reabsorção residual do fluido filtrado, e a dor tende a desaparecer. Com o tempo, há atrofia do tecido renal, e o rim se transforma em uma grande bexiga cheia de fluido, com parede fina, que é o resquício de todos os tecidos renais. Dessa forma, um dos rins é inteiramente destruído.

Outra forma de obstrução de vias urinárias é aquela que ocorre por **hipertrofia da próstata**, por crescimento benigno ou maligno. Nesta situação, a obstrução se dá na uretra, estando a próstata situada logo abaixo da bexiga. O paciente tem dificuldade em esvaziar a bexiga, e o processo de micção se torna muito demorado, com jato fraco de urina. Com o tempo, o paciente pode ser incapaz de esvaziar a bexiga, chegando a uma situação de obstrução aguda da uretra, e pressão elevada e dolorosa da bexiga. Neste caso, a solução é cateterizar a bexiga para esvaziá-la e eliminar a urina.

Uma situação de interesse em relação às vias urinárias é aquela do indivíduo **paraplégico**, em que o reflexo da micção está prejudicado. Imediatamente após o acidente que levou à secção da medula espinal ocorre o **choque espinal**, em que se tem uma bexiga flácida, com preenchimento excessivo e esvaziamento espontâneo esporádico. Com o tempo, o reflexo de micção pode ser restabelecido, mas sem controle voluntário. Em alguns casos, o reflexo de micção pode ser hiperativo, esvaziando a bexiga com volumes muito baixos. Esta situação se denomina **bexiga neurogênica espástica**. No entanto, nesta situação a bexiga não se esvazia completamente. Normalmente, devido ao esvaziamento periódico completo e ao fluxo urinário normal, as vias urinárias são estéreis, mas quando há volume residual grande, o que pode ocorrer também com obstrução parcial por hipertrofia da próstata, tem-se uma situação que pode levar à infecção urinária, pois a manutenção de volumes significantes de urina na bexiga facilita o crescimento de bactérias na urina.

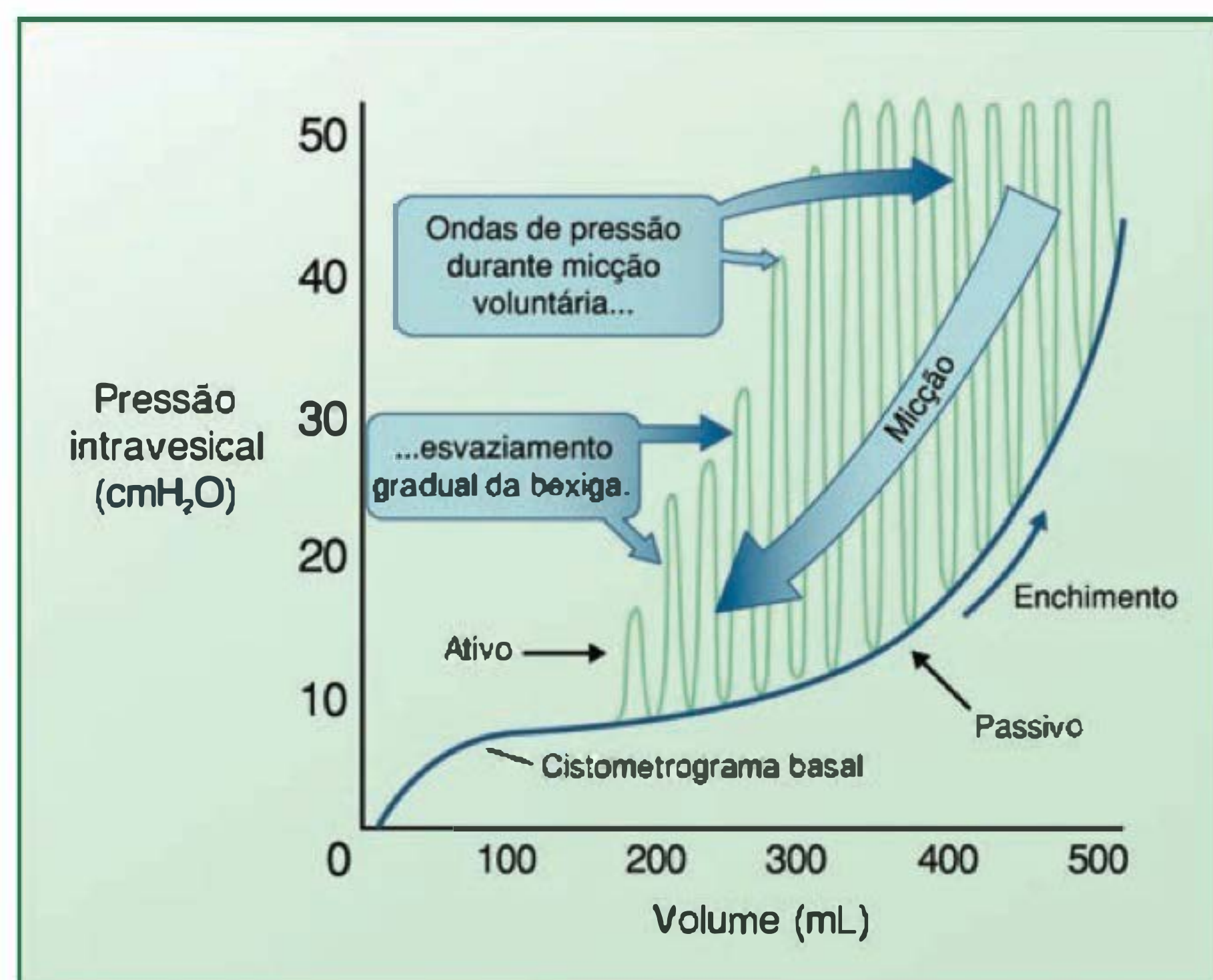


Fig. 36.12 Cistometrograma. Pressão intravesical vs. Volume da bexiga. Micção (esvaziamento da bexiga) causada por contrações intermitentes. Ondas de pressão (verdes). Enchimento passivo causa a curva inferior, azul. (Modificado de Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep. *Medical Physiology*. 1.^a ed. Elsevier, 2003, p. 754 fig. 32.14.)

A inervação **somática** se origina de motoneurônios dos segmentos S₂ a S₄, dirigindo-se pelos **nervos pudendos** à musculatura estriada do esfíncter uretral externo, onde comandam a contração voluntária deste esfíncter.

Micção e seu controle reflexo. O tônus da bexiga é definido como a relação entre o conteúdo da bexiga e a pressão intravesical. Este tônus pode ser medido injetando-se volumes conhecidos de líquido na bexiga após seu esvaziamento, por meio de um cateter uretral. O registro deste tônus é um cistometrograma (veja Figura 36.12), que se caracteriza por uma fase inicial com pouca elevação de pressão quando líquido é injetado, mas depois da injeção de cerca de 300 mL a pressão começa a se elevar, e após 400 mL a pressão se eleva acentuadamente, desencadeando o reflexo de micção. Este reflexo é controlado pelo **centro de micção da ponte**, e é inibido por centros suprapontinos e corticais. Durante a fase de enchimento, receptores de tensão enviam informação aos centros encefálicos via nervos pélvicos. Pelos mesmos nervos, a via eferente parassimpática envia pulsos para a contração vesical. O enchimento da bexiga começa a ser sentido a partir de 150 mL, e a vontade de urinar se torna intensa a partir de 400-500 mL, o que desencadeia o reflexo da micção. Antes deste, o tônus vesical não depende da inervação da bexiga. A micção pode ser inibida por reflexo que deve ser aprendido pelas crianças e que depende de vias centrais que inibem os neurônios parassimpáticos, eferentes. Contribui para evitar a micção também a contração voluntária do esfíncter uretral externo, constituído de fibras musculares estriadas.

A fase de esvaziamento começa com relaxamento dos músculos do períneo, relaxamento do esfíncter externo da uretra e do esfíncter interno. Então ocorre a liberação do reflexo da micção dos centros suprapontinos e corticais e há contração do músculo detrusor da bexiga. Esta contração se dá em ondas sucessivas, pela distensão da bexiga que é sentida pelas fibras aferentes, devido ao próprio reflexo de micção (veja Figura 36.12).

LEITURA ADICIONAL

1. Giebisch G, Windhager EE. Organization of the urinary system, chap. 32. In: Boron WF, Boulpaep EL (eds.). *Medical Physiology*. 1 ed., Philadelphia: Saunders, 2003, pp. 737-755.
2. Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In: Seldin DW, Giebisch G (eds.). *The Kidney. Physiology and Pathophysiology*. 3 ed., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000, pp. 587-654.
3. Madsen KM, Tisher CC. Anatomy of the kidney, chap. 1. In: Brenner BM (ed.). *The Kidney*. 7 ed., Philadelphia: Saunders, 2004, pp. 3-72.
4. Mello-Aires M. Visão morfofuncional do rim, cap. 53. In: Mello-Aires M (ed.). *Fisiologia*. 2 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, pp. 561-573.
5. Peek WD, Shivers RR, McMillan DB. Freeze-fracture analysis of junctional complexes in the nephron of the garter snake, *Thamnophis sirtalis*. *Cell & Tissue Research* 1977; 179:441-453.

FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Margarida de Mello Aires

A filtração glomerular
Barreiras de filtração
Forças envolvidas na filtração
Alterações nas forças de Starling
Alterações no coeficiente de ultrafiltração (K_f)
Determinação do ritmo de filtração glomerular

A FILTRAÇÃO GLOMERULAR

A filtração glomerular é o processo que inicia a formação da urina. Nesse evento, cerca de 20% do plasma que entra no rim e alcança os capilares glomerulares são filtrados, atingindo o espaço de Bowman (Figura 37.1). Os 80% de plasma restante, que não foram filtrados, circulam ao longo dos capilares glomerulares, atingindo as arteríolas eferentes, daí se dirigindo para a circulação capilar peritubular e retornando à circulação geral.

O fluido filtrado é um ultrafiltrado do plasma e contém todas as substâncias que existem no plasma, exceto a maioria das proteínas e substâncias que se encontram ligadas a estas, como o caso de cerca de 40% do cálcio circulante. Também as células do sangue não passam ao filtrado glomerular. Como água e soluto são filtrados em iguais proporções, a composição e a concentração do filtrado glomerular são quase iguais às plasmáticas, com exceção das proteínas (ver Tabela 37.1). Conseqüentemente, a composição e a concentração do fluido que atinge a arteríola eferente também são iguais às plasmáticas, porém, sua concentração protéica é mais elevada.

Em humanos, o valor da filtração glomerular é de cerca de 120 mL por minuto.

BARREIRAS DE FILTRAÇÃO

No processo de filtração glomerular, o fluido atravessa três camadas: endotélio capilar, membrana basal e parede interna da cápsula de Bowman (Figura 37.1).

O **endotélio do capilar glomerular** é descontínuo, com aspecto de uma rede de células endoteliais separadas entre si por fenestrações circulares com cerca de 75 nanômetros

(nm) de diâmetro. Esses espaços são facilmente atravessados pelo plasma (água, solutos dissolvidos e proteínas), mas não permitem a passagem das células do sangue.

A **membrana basal** possui uma camada central denominada **lâmina densa**, situada entre duas camadas de menor densidade, a **lâmina rara interna** e a **externa**. A lâmina rara interna está em íntimo contato com o sangue através das fenestrações do endotélio. A estrutura complexa e ordenada da membrana basal é crítica para a adequada filtração, sendo formada por uma rede de fibrilas de aproximadamente 3 nm, compactamente agrupadas na lâmina densa e frouxamente arrançadas nas lâminas raras. A membrana basal é a única camada contínua da membrana filtrante, sendo ela que determina as propriedades de permeabilidade do glomérulo, não permitindo a filtração das proteínas plasmáticas.

As células do **folheto interno da cápsula de Bowman** se modificam durante o desenvolvimento embrionário, vindo a constituir os **podócitos**, estruturas formadas por um corpo celular com prolongamentos primários e secundários, denominados **pedicélios**. Estes se apóiam sobre a membrana basal dos capilares, permitindo que o folheto interno fique em íntima conexão com as alças capilares glomerulares. Entre pedicélios vizinhos, existem as **fendas de filtração**, com cerca de 30 nm de diâmetro, formando também uma importante barreira de filtração.

Além das barreiras dimensionais impostas à filtração, anteriormente descritas, existe a barreira elétrica, dada por glicoproteínas. Estas contêm ácido siálico, que proporciona características de eletronegatividade a todas essas estruturas (fenestrações endoteliais, membrana basal, pedicélios e fendas de filtração). O efeito dessa barreira elétrica negativa na filtração de pequenos solutos (como os íons Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- etc.) não é importante; devido a seu pequeno tamanho, esses solutos são livremente filtrados, independentemente de sua carga elétrica (ver Tabela 37.1). Entretanto, macromoléculas positivamente carregadas são atraídas e podem atravessar a membrana filtrante mais facilmente que aquelas de igual tamanho, mas sem carga. Por outro lado, as macromoléculas carregadas negativamente são repelidas pelas cargas fixas negativas da mem-

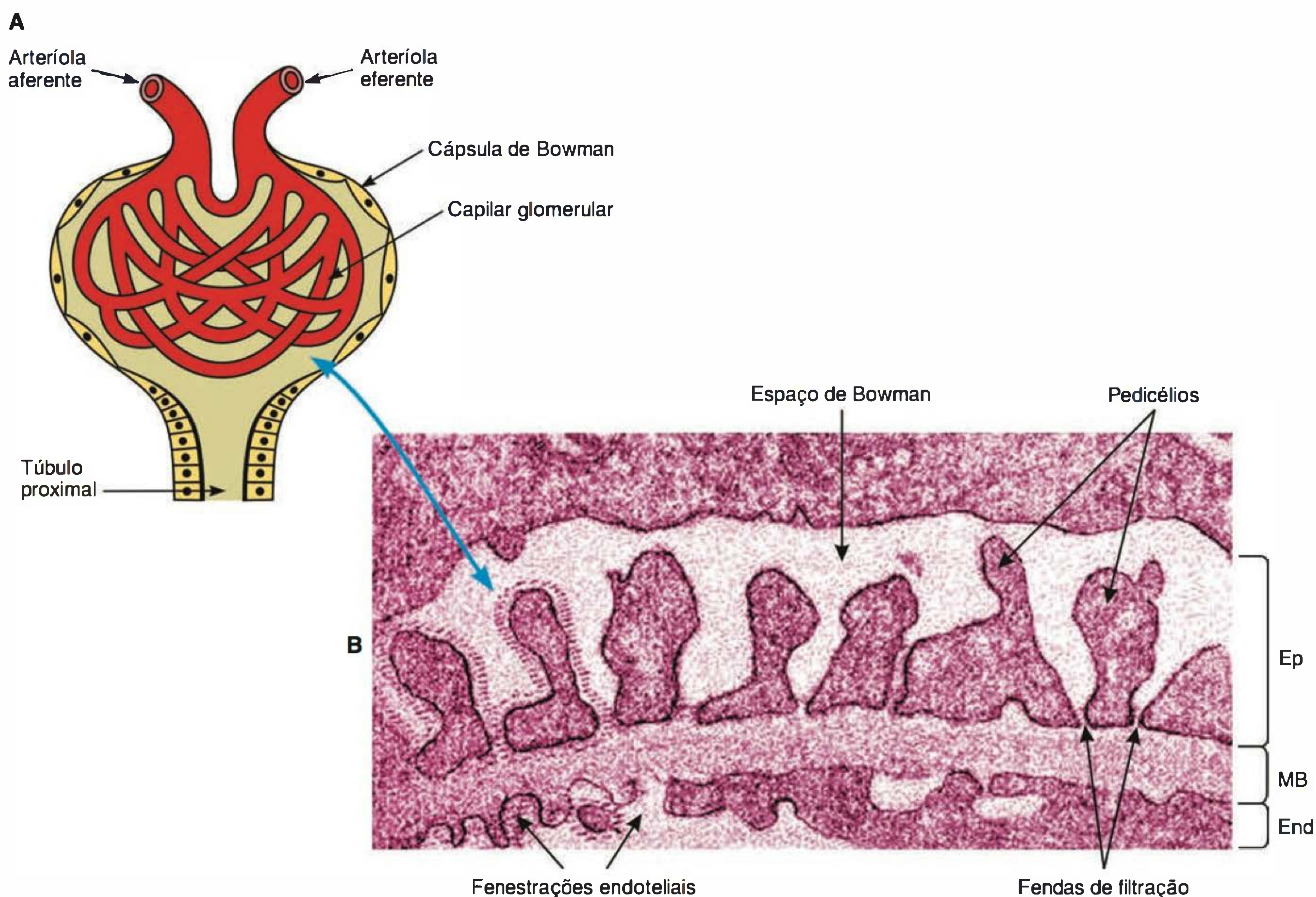


Fig. 37.1 Representação esquemática do glomérulo (A) e de microfotografia eletrônica da membrana filtrante glomerular; aumento = 30.000 \times (B). End = endotélio capilar; MB = membrana basal capilar; Ep = epitélio do folheto interno da cápsula de Bowman. À esquerda, está indicada a barreira de eletronegatividade presente nas fenestrações endoteliais, membrana basal, pedicélio e fendas de filtração.

brana filtrante. Esse é o caso das proteínas plasmáticas (macromoléculas que no pH plasmático têm carga negativa), nas quais tanto o tamanho molecular como a eletronegatividade limitam sua passagem pela barreira de filtração (ver Tabela 37.1).

FORÇAS ENVOLVIDAS NA FILTRAÇÃO

A filtração glomerular é governada, essencialmente, pelas mesmas forças que determinam o movimento de fluido através da parede dos capilares sistêmicos, ou seja, as pressões hidrostática e coloidosmótica transcapilares (as chamadas "forças de Starling"), indicadas na Figura 37.2. No entanto, a magnitude e o balanço das **forças de Starling** diferem entre os capilares glomerulares e sistêmicos.

Acompanhando a Figura 37.2, vemos que a força favorável à filtração é a pressão hidrostática no interior do capilar glomerular (P_{CG}). Notamos também que as forças contrárias à filtração são: (1) a pressão hidrostática no interior da cápsula de Bowman (P_t) e (2) a pressão coloidosmótica no capilar glomerular (π_{CG}), determinada pela concentração das proteínas no sangue do capilar glomerular. A pressão

Tabela 37.1 Restrições às barreiras de filtração

Substância	Peso Molecular (Da)	Raio Molecular (nm)	FG/P*
Na ⁺	23	0,10	1,0
K ⁺	39	0,14	1,0
Cl ⁻	35,5	0,18	1,0
H ₂ O	18	0,15	1,0
Uréia	60	0,16	1,0
Glicose	180	0,33	1,0
Inulina	5.200	1,48	0,98
Mioglobina	16.900	1,88	0,75
Hemoglobina	68.000	3,25	0,03
Albumina	69.000	3,55	< 0,01

*FG/P, razão entre a concentração no filtrado glomerular e a concentração no plasma. Quanto menor for essa razão, maior é a restrição das barreiras de filtração à substância.

Modificado de Pitts RF. *Physiology of the Kidney and Body Fluids*. 3rd ed., Chicago: Year Book Medical Publishers, 1974.

Quadro 37.1 Proteínas e a filtração glomerular

Observações clínicas e experimentais sugerem que, em certos distúrbios glomerulares, a perda das sialoproteínas negativamente carregadas deve ser a responsável pelo aumento da filtração de albumina, resultando em albuminúria (aparecimento da albumina na urina) e hipoalbuminemia (queda de albumina no plasma). A albumina é a principal proteína responsável pela pressão coloidosmótica plasmática, a qual mantém o fluido no interior do espaço vascular. A normal impermeabilidade glomerular à albumina ajuda a manter o volume plasmático por prevenção da perda urinária desta proteína. Nos distúrbios glomerulares, a hipoalbuminemia, provocando a queda da pressão coloidosmótica plasmática, favorece a saída de fluido do espaço vascular para o interstício, com o conseqüente desenvolvimento de edema.

coloidosmótica no interior da cápsula de Bowman (π_t) é considerada nula, pois a filtração de proteínas é desprezível.

Em um dado ponto, ao longo do capilar glomerular, o ritmo da filtração glomerular é definido pela seguinte relação:

$$\text{RFG} = K_f [(\text{diferença entre as pressões hidrostáticas}) - (\text{diferença entre as pressões coloidosmóticas})] \text{ ou}$$

$$\text{RFG} = K_f (\Delta P - \Delta \pi)$$

como: $\Delta P = P_{CG} - P_t$ e $\Delta \pi = \pi_{CG} - \pi_t$

$$\text{RFG} = K_f [(P_{CG} - P_t) - (\pi_{CG} - \pi_t)]$$

onde:

RFG = ritmo de filtração glomerular

K_f = coeficiente de ultrafiltração

ΔP = diferença de pressão hidrostática transcapilar

$\Delta \pi$ = diferença de pressão coloidosmótica transcapilar

P_{CG} = pressão hidrostática no capilar glomerular

P_t = pressão hidrostática no espaço de Bowman

π_{CG} = pressão coloidosmótica no capilar glomerular

π_t = pressão coloidosmótica no espaço de Bowman

Como já dito, a concentração de proteínas no ultrafiltrado glomerular é extremamente baixa, sendo o valor de π_t desprezível. Portanto, a força propulsora responsável pela ultrafiltração glomerular, denominada **pressão efetiva de ultrafiltração** (P_{uf}), é dada pela seguinte relação (Figura 37.2):

$$P_{uf} = P_{CG} - (P_t + \pi_{CG})$$

Ou seja:

$$\text{RFG} = K_f \cdot P_{uf}$$

O processo de filtração que ocorre nos capilares glomerulares ou sistêmicos, do ponto de vista termodinâmico, é passivo, não necessitando de dispêndio local de energia metabólica. A força que impulsiona a filtração nesses dois sistemas capilares é fornecida pelo trabalho cardíaco. Entretanto, em um indivíduo adulto normal, o ritmo de filtração glomerular sobrepuja, por peso de tecido, mais de 1.000 vezes o fluxo que ocorre através

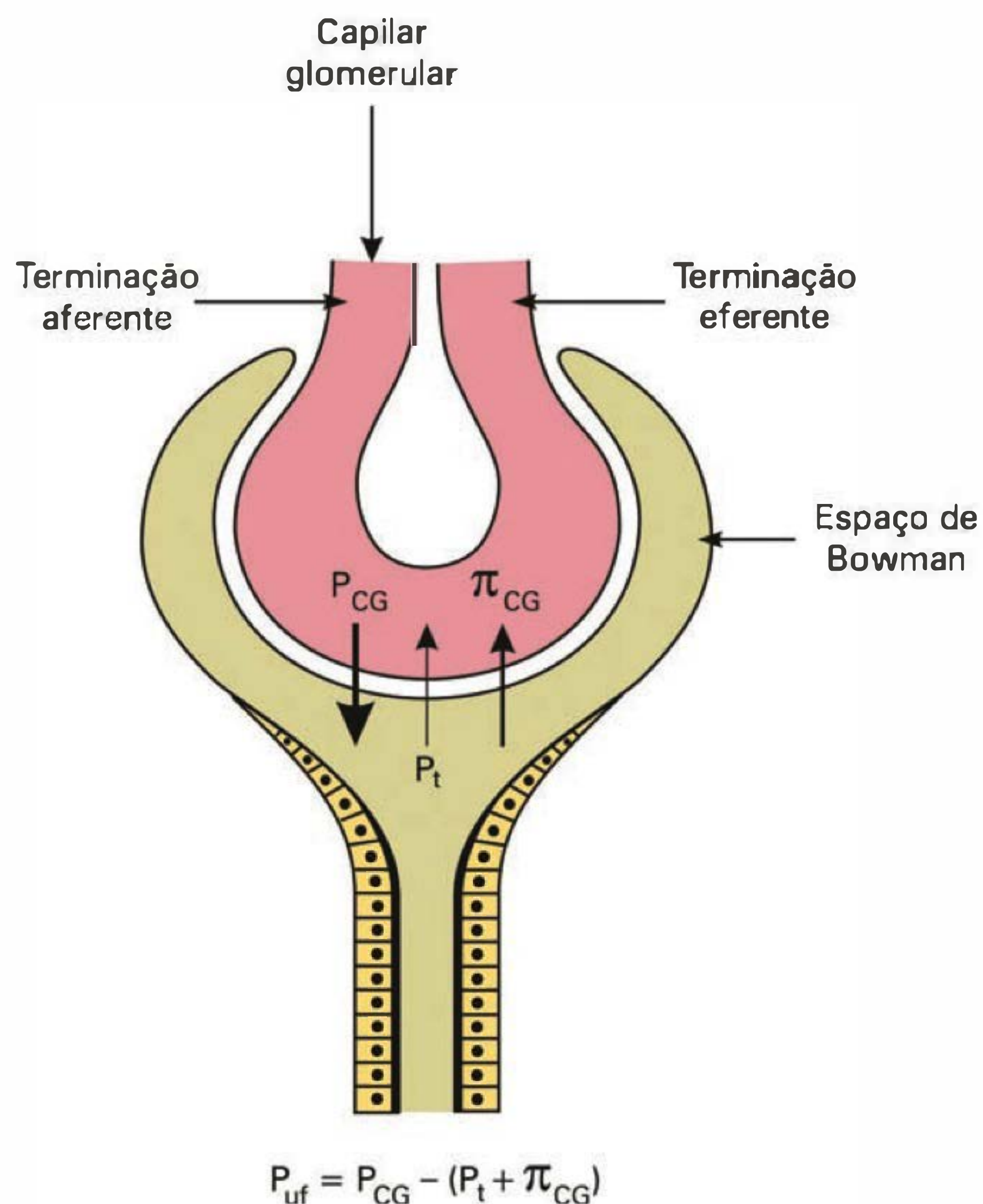


Fig. 37.2 Pressões envolvidas na filtração glomerular. P_{CG} = pressão hidrostática no capilar glomerular; P_t = pressão hidrostática no espaço de Bowman; π_{CG} = pressão coloidosmótica no capilar glomerular; P_{uf} = pressão efetiva de ultrafiltração.

dos capilares sistêmicos. Dois fatores são responsáveis por essa diferença: o K_f dos capilares glomerulares é mais elevado que os dos capilares sistêmicos e a pressão de ultrafiltração é bem maior em nível glomerular que sistêmico.

O **coeficiente de ultrafiltração** (K_f) está relacionado com a permeabilidade efetiva da parede capilar (k) e com a superfície total disponível para a filtração (s), através da expressão:

$$K_f = k \cdot s$$

Ambos os parâmetros provavelmente são responsáveis pelo elevado K_f dos capilares glomerulares. A área capilar glomerular total é estimada entre 5.000 e 15.000 cm^2 por 100 g de tecido renal, enquanto a área capilar sistêmica corresponde a 7.000 cm^2 por 100 g de músculo esquelético. Adicionalmente, por unidade de área, os capilares glomerulares são, pelo menos, 100 vezes mais permeáveis à água que os capilares musculares. Embora os fatores controladores do K_f ainda não estejam completamente conhecidos, acredita-se que, em condições normais, este parâmetro é relativamente constante. Acredita-se, também, que pequenas modificações do K_f não devem afetar o RFG, pois são as pressões hidrostática e coloidosmótica, e não a permeabilidade capilar, que normalmente limitam a filtração de solutos e água.

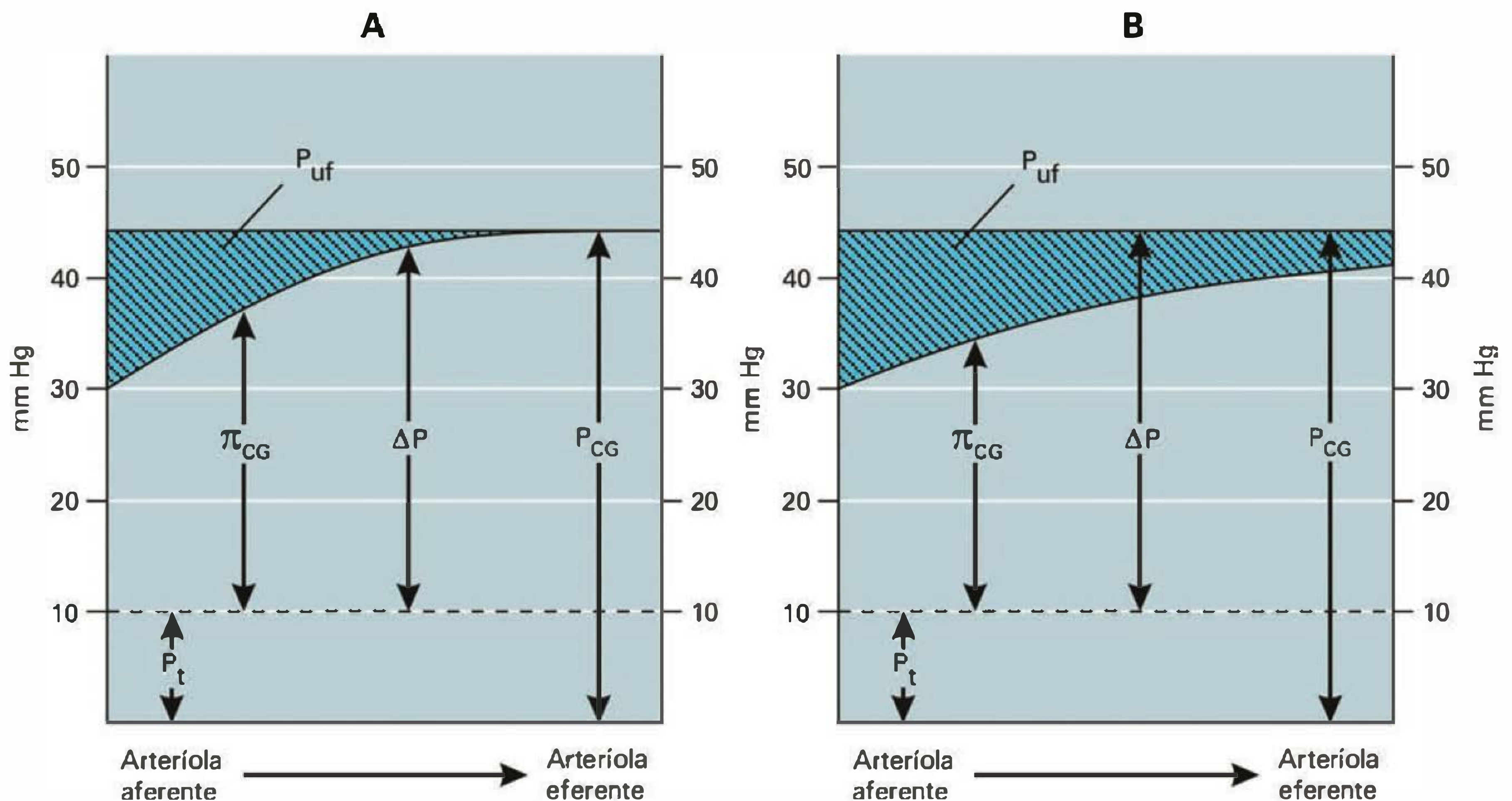


Fig. 37.3 Representação das forças hemodinâmicas ao longo do capilar glomerular. Notar que, em (A), é atingida a pressão de ultrafiltração de equilíbrio em que $\Delta P = \pi_{CG}$, momento a partir do qual cessa a filtração (exemplo: rato). P_{CG} = pressão hidrostática ao longo do capilar glomerular (45 mm Hg); P_t = pressão hidrostática no espaço de Bowman (10 mm Hg); ΔP = gradiente de pressão hidrostática (35 mm Hg); π_{CG} = pressão oncótica ao longo do capilar glomerular (vai de 20 mm Hg, no nível da arteríola aferente, para 35 mm Hg, próximo da arteríola eferente); P_{uf} = pressão efetiva de ultrafiltração (é 15 mm Hg, no nível da arteríola aferente, e chega a 0 mm Hg, próximo da arteríola eferente). Porém, em (B), não ocorre o equilíbrio, existindo filtração ao longo de todo o capilar glomerular (exemplo: cão e humanos). (Modificado de Maddox DA, Deen WM, Brenner BM. *Kidney Int*, 1974; 5:271.)

Várias são as diferenças entre as **forças de Starling** no sistema capilar glomerular e sistêmico. Acompanhando a Figura 37.3, vemos que:

- A **pressão hidrostática no capilar glomerular** é alta (cerca de 45 mm Hg) e constante ao longo de todo o capilar, devido à pequena resistência do capilar e à constrição da arteríola eferente. Nos capilares sistêmicos, por outro lado, a pressão hidrostática cai marcadamente ao longo do comprimento capilar.

- Os capilares glomerulares são menos permeáveis a proteínas que os sistêmicos, determinando baixa **pressão coloidosmótica no espaço de Bowman** (próxima de 0 mm Hg), bem menor que no interstício que envolve os capilares sistêmicos.

- A **pressão coloidosmótica plasmática** é relativamente constante nos capilares sistêmicos, enquanto aumenta ao longo do comprimento dos capilares glomerulares (indo de 20 mm Hg na arteríola aferente, para 35 mm Hg próximo da arteríola eferente). Isso acontece devido à concentração das proteínas ao longo do capilar glomerular, conforme o plasma vai sendo filtrado.

- A **pressão hidrostática no espaço de Bowman** é relativamente elevada (10 mm Hg), bem maior que a intersticial. A origem desta pressão é a alta resistência hidráulica imposta pelo sistema tubular.

Assim, ao longo dos capilares sistêmicos, a pressão de ultrafiltração diminui porque a pressão hidrostática cai, enquanto nos capilares glomerulares a pressão de ultrafil-

tração diminui, principalmente, porque aumenta a pressão coloidosmótica plasmática (Figura 37.3).

O ponto em que a pressão hidrostática no capilar glomerular iguala a soma da pressão hidrostática no espaço de Bowman mais a pressão coloidosmótica plasmática (ou seja, $\Delta P = \pi_{CG}$) é conhecido como **pressão de ultrafiltração de equilíbrio**. A partir desse local, cessa a filtração. Esse ponto é atingido em algumas espécies (como em ratos – Figura 37.3A), porém não em outras (como em cães e humanos – Figura 37.3B).

Finalmente, uma diferença importante entre os capilares glomerulares e sistêmicos é que nos glomerulares ocorre filtração ao longo de toda a extensão do capilar, enquanto nos sistêmicos há filtração de plasma no lado arterial e absorção de fluido no lado venoso do capilar. No rim, a reabsorção de fluido somente vai ocorrer no nível dos capilares peritubulares, havendo, entre os capilares glomerulares e os peritubulares, a interposição da arteríola eferente, ou seja, de um sistema porta.

Desde que os demais parâmetros se mantenham constantes, o aumento do fluxo plasmático glomerular eleva o ritmo da filtração. A razão é que, com o aumento do fluxo sanguíneo, diminui a fração de filtração e, assim, a pressão coloidosmótica plasmática se eleva mais lentamente (como na passagem da situação A para B na Figura 37.3, que indica aumento da área que representa a pressão efetiva de ultrafiltração). Entretanto, as **forças de Starling**, e não o fluxo plasmático glomerular, são quantitativamente

os mais importantes determinantes da ultrafiltração glomerular.

ALTERAÇÕES NAS FORÇAS DE STARLING

Alterações da pressão hidrostática no capilar glomerular (P_{CG}): São devidas a modificações no grau de constrição das arteríolas aferente e/ou eferente. A constrição da arteríola aferente provoca aumento de sua resistência e, portanto, diminui o fluxo sanguíneo renal e a P_{CG} , com conseqüente queda do RFG. A constrição da arteríola eferente eleva o RFG porque aumenta a P_{CG} e a P_{uf} . Tal situação acontece quando aumenta a concentração de angiotensina II circulante. Este hormônio contrai tanto a arteríola aferente como a eferente, mas, como resultante final, causa, em geral, queda do RFG (pois diminui, também, o fluxo sanguíneo renal). Opostamente, substâncias vasodilatadoras, como o peptídeo atrial natriurético, causam dilatação da arteríola aferente, provocando conseqüente aumento do fluxo sanguíneo renal, da P_{CG} , da P_{uf} e do RFG.

Alterações da pressão coloidosmótica no capilar glomerular (π_{CG}): São devidas a modificações da concentração das proteínas plasmáticas. Uma elevação destas aumenta a π_{CG} , diminuindo a P_{uf} e o RFG. Opostamente, a queda na concentração das proteínas plasmáticas diminui a π_{CG} , aumentando a P_{uf} e o RFG. Tal situação ocorre na síndrome nefrótica, em que a parede capilar glomerular diminui sua capacidade de retenção das proteínas plasmáticas, ocorrendo, em conseqüência, perda protéica na urina.

Alterações da pressão hidrostática no espaço de Bowman (P_t): Um aumento da P_t diminui a P_{uf} , reduzindo, assim, o RFG. Tal situação ocorre na obstrução do fluxo urinário (por cálculo ureteral ou constrição do ureter), elevando, retrogradamente, a pressão hidrostática no interior dos túbulos e no espaço de Bowman.

ALTERAÇÕES NO COEFICIENTE DE ULTRAFILTRAÇÃO (K_f)

Podem ser devidas a diminuição da área de filtração e/ou da permeabilidade da barreira de filtração. Diminuição na área de filtração ocorre em doenças com perda de parênquima renal, com queda do número de néfrons funcionais. Redução na permeabilidade da barreira ocorre nas doenças em que há deposição de complexos imunológicos. Em ratos da linhagem Munich-Wistar, foram descritas reduções do K_f associadas a certos tipos de glomerulonefrites e a certas formas de hipertensão.

DETERMINAÇÃO DO RITMO DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

Para a determinação do RFG, é necessário conhecer, para uma dada substância X, sua quantidade filtrada no glomérulo e sua concentração no filtrado glomerular. Desde que a substância X seja livremente filtrada no glomérulo, sua concentração no filtrado glomerular pode ser facilmente determinada, pois será igual à sua concentração plasmática, bastando determinar apenas esta última. Se a substância X não for secretada nem reabsorvida pelos túbulos, sua quantidade filtrada é igual à sua quantidade

excretada na urina. Ou seja, sua carga filtrada ($RFG \cdot P_x$) é igual à sua carga excretada ($U_x \cdot V$):

$$RFG \cdot P_x = U_x \cdot V$$

onde:

RFG = ritmo de filtração glomerular (mL/min)

P_x = concentração plasmática da substância X (mg/mL)

U_x = concentração urinária da substância X (mg/mL)

V = fluxo urinário (mL/min)

então:

$$RFG = \frac{U_x V}{P_x}$$

Esta relação corresponde à **depuração plasmática renal** ou **clearance renal** de uma determinada substância X. Por definição, o **clearance** de uma substância X é o volume **virtual** de plasma depurado da substância X, em cada minuto.

No caso da **inulina**, o volume de plasma depurado dessa substância coincide com o volume de plasma filtrado (em mL/min). Não importa que uma parte do volume filtrado seja posteriormente reabsorvida pelos túbulos e volte à circulação sistêmica; a porção de volume que é reabsorvida retorna à circulação geral sem inulina, pois esta substância não é reabsorvida (nem secretada) pelos túbulos. Ou seja, a quantidade de inulina que é filtrada é a que é excretada na urina e que, portanto, não volta para o organismo; assim, o volume de plasma filtrado fica virtualmente livre dessa substância.

Vemos, pois, que o RFG pode ser medido através da determinação do **clearance** de uma substância que é livremente filtrada no glomérulo (ver Tabela 37.1), não sendo reabsorvida nem secretada ao longo dos túbulos renais.

A substância utilizada para a medida do RFG deve apresentar as seguintes características:

1. Ser fisiologicamente inerte e não-tóxica;
2. Não se ligar a proteínas plasmáticas, sendo perfeitamente ultrafiltrada nos glomérulos;
3. Não ser reabsorvida nem secretada pelos túbulos renais;
4. Não estar sujeita a destruição, síntese ou armazenamento dentro do rim;
5. Mostrar **clearance** constante, mesmo quando há grande variação de sua concentração plasmática ou do fluxo urinário;
6. Ser fácil e precisamente determinável no plasma e urina.

Em mamíferos, uma das substâncias mais adequadas para a medida do RFG é a **inulina**, um polissacarídeo polímero da frutose, extraído das raízes da dália. Na clínica, no entanto, a substância mais usada para a medida do RFG é a **creatinina**, por ser endógena (i. e., existe no organismo). A creatinina é resultante do metabolismo da creatina nos músculos esqueléticos, sendo liberada no plasma em uma taxa relativamente constante. É secretada pelos túbulos renais do homem, rato, aves, anfíbios e peixes. Porém, no plasma e urina desses animais (principalmente no plasma) ocorrem substâncias (acetona, proteínas, ácido ascórbico, piruvato) que contaminam a dosagem colorimétrica da creatinina, conduzindo a uma superestimação de sua concentração

plasmática. Portanto, na aplicação da fórmula para cálculo do RFG, o erro obtido na sua dosagem plasmática compensa a sua secreção tubular, aumentando proporcionalmente $U_{\text{creatinina}}$ e $P_{\text{creatinina}}$. Por este motivo, o *clearance* de creatinina endógena em humanos é utilizado, em clínica, como uma medida aproximada do RFG. Em animais em que não existe secreção tubular de creatinina, como em algumas raças de cães, apenas o *clearance* de creatinina exógena (a qual é ministrada por via endovenosa) é de uso satisfatório, pois nesta situação sua concentração plasmática é elevada e, na sua determinação, o erro proveniente da contaminação por outras substâncias passa a ser insignificante.

LEITURA ADICIONAL

1. Baylis C, Brenner BM. The physiologic determinants of glomerular ultrafiltration. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1978; 80:1-46.
2. Brenner BM, Rector RC Jr (eds.). *The Kidney*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2004.
3. Deen WM, Lazzara MJ, Myers BD. Structural determinants of glomerular permeability. *Am J Physiol* 2001; 281:F579-F596.
4. Denton KM, Anderson WP, Sinniah R. Effects of angiotensin II on regional afferent and efferent arteriole dimensions and the glomerular pole. *Am J Physiol* 2000; 279:R629-R638.
5. Seldin DW, Giebisch G (eds.). *The Kidney*. 3rd ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

TRANSPORTE TUBULAR RENAL

Nancy Amaral Rebouças

Segmentação do néfron**Transporte no túbulo proximal**

- Mecanismos celulares de transporte
- Reabsorção de glicose
- Reabsorção de aminoácidos, oligopeptídeos e proteínas
- Reabsorção de fosfato inorgânico, cálcio e magnésio
- Secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^-
- Transporte de cloreto
- Transporte de potássio
- Transporte de uréia

Alça de Henle e ramo ascendente espesso

- Mecanismos celulares

Túbulo contorcido distal

- Mecanismos celulares

Ducto coletor

- Segmento de conexão
- Ducto coletor cortical
- Mecanismos celulares
- Controle hormonal
- Inibidores do transporte

Ducto coletor medular**Transporte de uréia em néfron distal – reciclagem da uréia****SEGMENTAÇÃO DO NÉFRON**

Os elementos epiteliais do néfron incluem a **cápsula de Bowman** (onde não ocorre transporte transepitelial), o **túbulo proximal (TP)**, as **alças de Henle (AH)** finas descendente e ascendente, o segmento espesso ascendente da AH, o **túbulo contorcido distal (TCD)** e o **segmento de conexão**. O segmento de conexão, por sua vez, leva ao **túbulo coletor inicial**, **túbulo coletor cortical** e **ductos coletores medulares** (Figura 38.1). Os segmentos que compreendem do segmento espesso ascendente até o final do

ducto coletor medular são usualmente referidos em conjunto como **néfron distal**.

No córtex renal podemos distinguir dois tipos de néfrons: **néfrons superficiais**, que possuem alças de Henle curtas que se estendem até a transição entre medula externa e medula interna e **néfrons justamedulares** (15% do total de néfrons), com alças longas que se estendem até a ponta da papila renal (Figura 38.2). Nos dois tipos de néfrons, o comprimento das alças de Henle é variável; os mais superficiais têm alças mais curtas. Os néfrons justamedulares têm papel essencial na produção de urina concentrada.

Considerando-se a estrutura das células e diferenças funcionais, o TP é dividido em três segmentos: S1 e S2, que constituem a porção contorcida, e S3, que corresponde à porção reta. S1 se estende até cerca da metade da porção contorcida, S2 se estende até a metade da porção reta e S3 inclui o segmento distal da porção reta que se estende para dentro da medula externa. Os túbulos proximais caracterizam-se por intensa atividade de transporte transepitelial e elevada permeabilidade à água.

Em continuidade com o segmento S3 está o segmento fino descendente da alça de Henle, que tem características morfológicas muito distintas das do segmento anterior. Trata-se de epitélio delgado, com células baixas, sem microvilosidades, e elevadíssima permeabilidade à água. Tem continuidade com o segmento fino ascendente da alça de Henle, formando uma alça que justifica o nome dessa parte do néfron. O segmento ascendente da AH é formado por células com aspecto similar ao das observadas no segmento descendente, mas este segmento caracteriza-se por ser impermeável à água. Os segmentos finos, tanto descendentes como ascendentes, não realizam transporte ativo transepitelial de íons.

No segmento espesso ascendente da alça de Henle distinguem-se dois segmentos, o medular e o cortical. A porção medular inicia-se na junção entre medula interna e externa e estende-se até a junção córtico-medular. A porção cortical, como o nome indica, está toda no córtex. Inicia-se na junção córtico-medular e termina na mácula densa. O segmento espesso é também impermeável à água, embora seja responsável por fração significativa da reabsorção do NaCl filtrado.

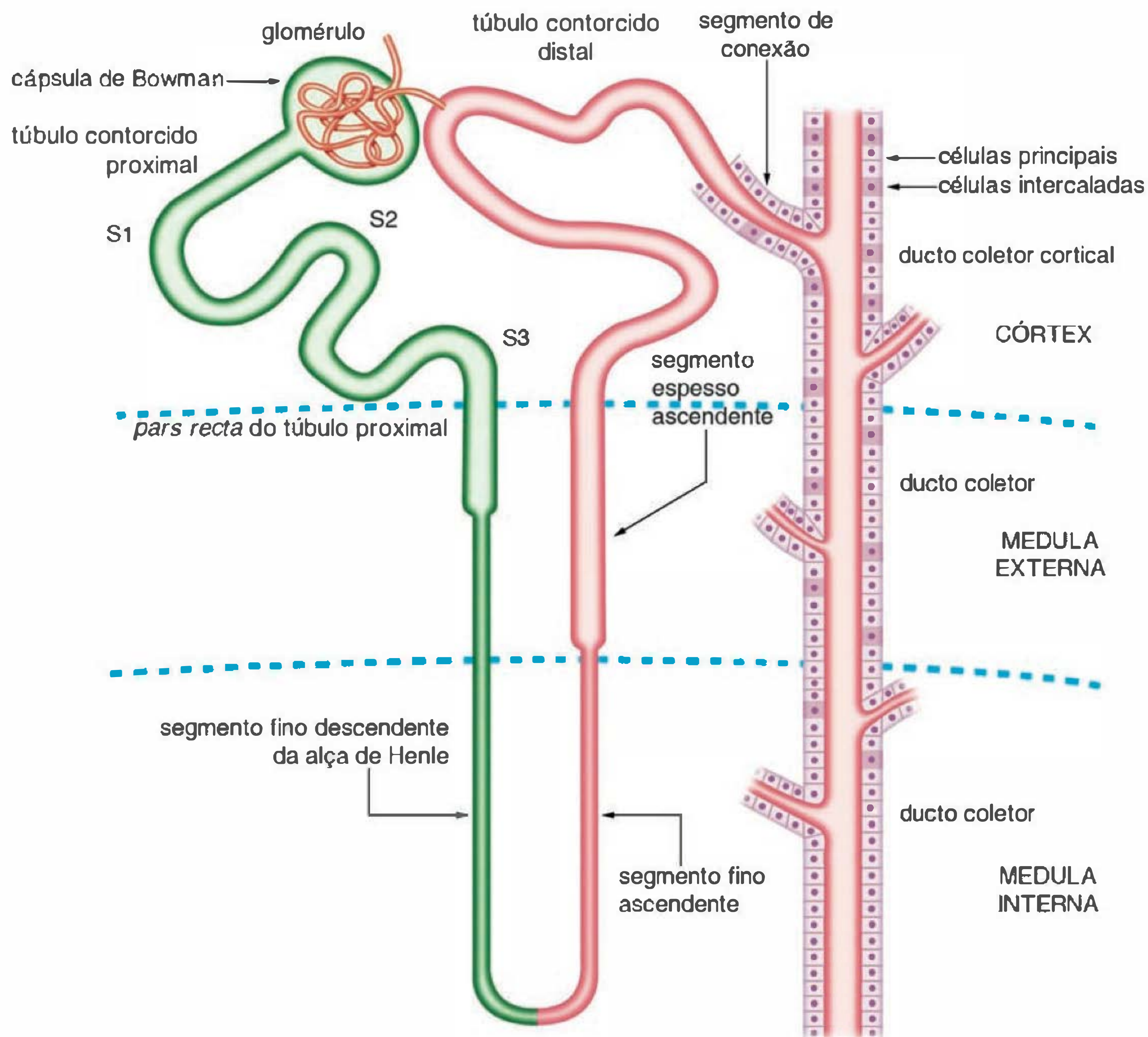


Fig. 38.1 Esquema do néfron, incluindo o glomérulo e os diversos segmentos tubulares (néfron justamedular).

A partir da mácula densa tem início o túbulo contorcido distal, que reabsorve pequena fração do NaCl filtrado e é, também, constitutivamente impermeável à água, como os três segmentos que o antecedem. O segmento de conexão, formado por células típicas deste segmento, já apresenta algumas células com características de células de túbulo coletor.

O epitélio do túbulo coletor é formado por dois tipos celulares: as **células principais** e as **células intercalares** (Figura 38.1). Essa heterogeneidade não ocorre nos demais segmentos do néfron, cujos epitélios contêm um único e característico tipo de célula. No segmento de conexão, ligado ao túbulo distal, já estão presentes dois tipos de células, as células do segmento de conexão e células intercalares. Os túbulos coletores, inicial e cortical, são formados por células principais (2/3 do total) e intercalares (1/3 do total). O ducto coletor medular na medula externa ainda tem os dois tipos de células, mas as células intercalares tornam-se cada vez mais escassas à medida que o segmento tubular progride em direção à medula interna. O coletor da medula interna tem células de um só tipo, que se tornam progressivamente mais altas à medida que se aproximam

da papila. Uma característica importante do ducto coletor é a permeabilidade condicional à água: é permeável à água na presença do hormônio antidiurético (ADH) e impermeável à água na ausência deste.

TRANSPORTE NO TÚBULO PROXIMAL

O filtrado glomerular segue da cápsula de Bowman diretamente para o túbulo proximal. Em capítulos anteriores, foi visto que os rins de um homem adulto produzem um grande volume de filtrado glomerular diariamente, cerca de 180 litros. Esse é o volume de filtrado que entra nos túbulos proximais, uma vez que não ocorre absorção na cápsula de Bowman. Nos túbulos proximais são reabsorvidos cerca de 65% do volume filtrado e 100% de alguns solutos que, filtrados no glomérulo, normalmente não aparecem na urina. Na Figura 38.3 é apresentado o esquema de um segmento tubular, no qual se pode perceber a relação entre o túbulo e o capilar peritubular, para o qual vão água e solutos reabsorvidos. Alguns solutos fazem o caminho oposto, do capilar para o interstício e daí para a luz do túbulo, sendo, portanto, secretados.

O fluido que segue da cápsula de Bowman para o túbulo proximal é uma solução complexa. Contém, além dos solu-

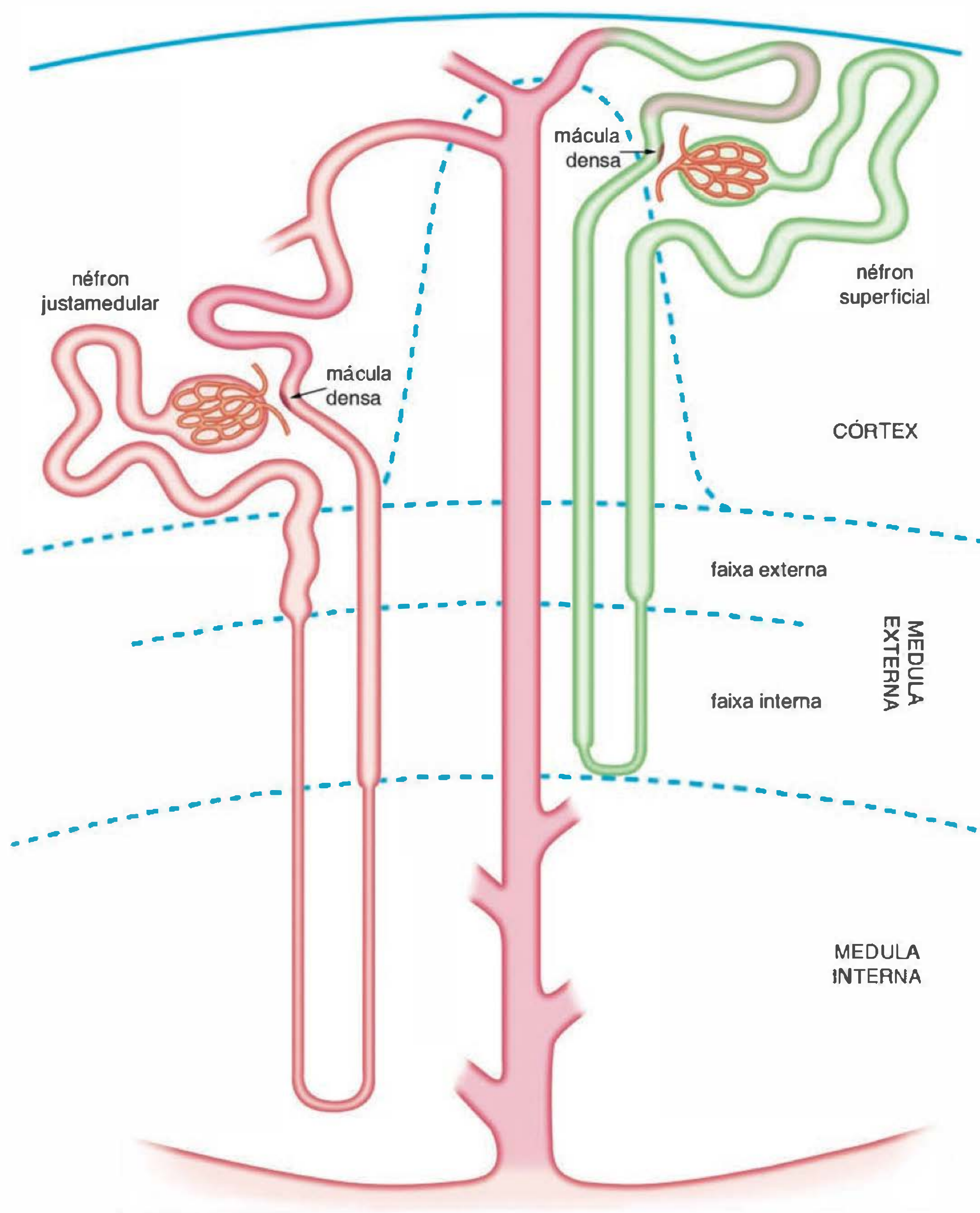


Fig. 38.2 Esquema com representação de néfron superficial e néfron justamedular. O néfron superficial não tem segmento fino ascendente.

tos inorgânicos, os solutos orgânicos de baixo peso molecular presentes no plasma (uréia, glicose, aminoácidos, ácidos orgânicos etc.) e moléculas protéicas, principalmente aquelas de baixo peso molecular para as quais a membrana glomerular não representa uma barreira perfeita. Esta solução é progressivamente modificada no seu trajeto ao longo dos túbulos proximais. Os processos de reabsorção pelo epitélio tubular não só reduzem o volume do filtrado como modificam a sua composição, simplificando-a. São reabsorvidos solutos orgânicos, tais como glicose, aminoácidos, uréia, lactato, oxalato, urato etc., e inorgânicos (Na^+ , K^+ ,

Ca^{2+} , Cl^- etc.) de forma que a solução que passa dos túbulos proximais para o ramo descendente da alça de Henle praticamente não contém mais solutos orgânicos, como glicose e aminoácidos. A uréia, reabsorvida passivamente em TP, praticamente na mesma proporção que a água, se mantém em concentração quase igual à plasmática ao longo desse segmento tubular. O fluido no final do TP contém apenas uma modesta fração do bicarbonato filtrado, em concentração bem mais baixa que a do plasma. A solução que sai do TP é, portanto, basicamente uma solução isotônica de cloreto de sódio (Figura 38.4).

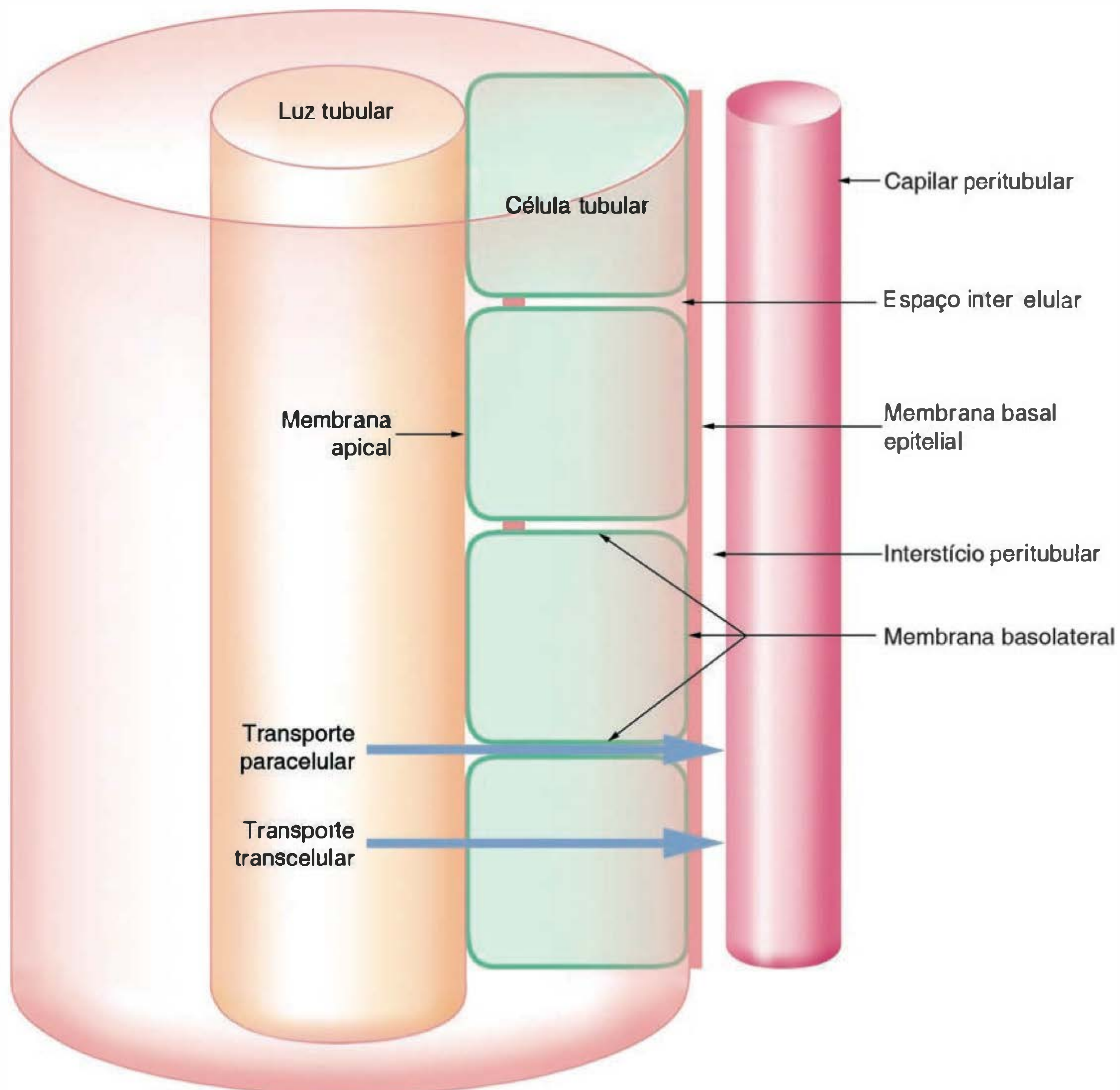


Fig. 38.3 As células epiteliais se dispõem uma ao lado da outra, conectadas pelas junções aderentes (*tight junctions*), em uma única camada de células, apoiadas sobre uma membrana basal. O transporte transepitelial pode se fazer por via transcelular ou por via paracelular. Na via transcelular, a substância deve atravessar a membrana apical e a membrana basolateral. Na via paracelular, a substância deve passar pelas junções aderentes, que são mais frouxas e permeáveis em túbulos proximais do que no néfron distal. O transporte por via paracelular é sempre passivo.

A despeito da intensa reabsorção de solutos, a solução na luz dos túbulos proximais é isosmótica ao plasma. A permeabilidade à água do epitélio nessa região é tão elevada que gradientes diminutos de pressão osmótica determinam grandes fluxos de volume (isto é, de água). A modificação progressiva da solução luminal expõe o epitélio, no lado luminal e no lado peritubular, a soluções com composições diferentes: na luz a solução tende para uma solução isosmótica de NaCl e no espaço intersticial peritubular a solução tem características de um ultrafiltrado de plasma.

A alta permeabilidade à água dos túbulos proximais se deve à presença de proteínas de membrana que são canais para água denominadas **aquaporinas**. Em túbulos proximais observa-se alta densidade de aquaporinas do tipo 1 (AQP-1) tanto na membrana apical como na membrana

basolateral (Figura 38.5). A família de canais para água conta com pelo menos 9 membros até agora identificados, AQP-1 a 9.

Se, por um lado, a elevada permeabilidade à água das membranas celulares confere ao epitélio tubular proximal alta permeabilidade à água, a elevada permeabilidade das junções intercelulares (*tight junctions*) a íons e a não-eletrólitos de baixo peso molecular confere ao epitélio proximal alta permeabilidade a estes. O epitélio de túbulos proximais é o de mais alta permeabilidade nos mamíferos. Nesse epitélio, portanto, observamos condutância elétrica elevada, ou o seu recíproco, baixa resistência elétrica. Como consequência dessa característica, as diferenças de potencial elétrico entre o compartimento luminal e o peritubular são baixas a despeito do movimento intenso dos íons

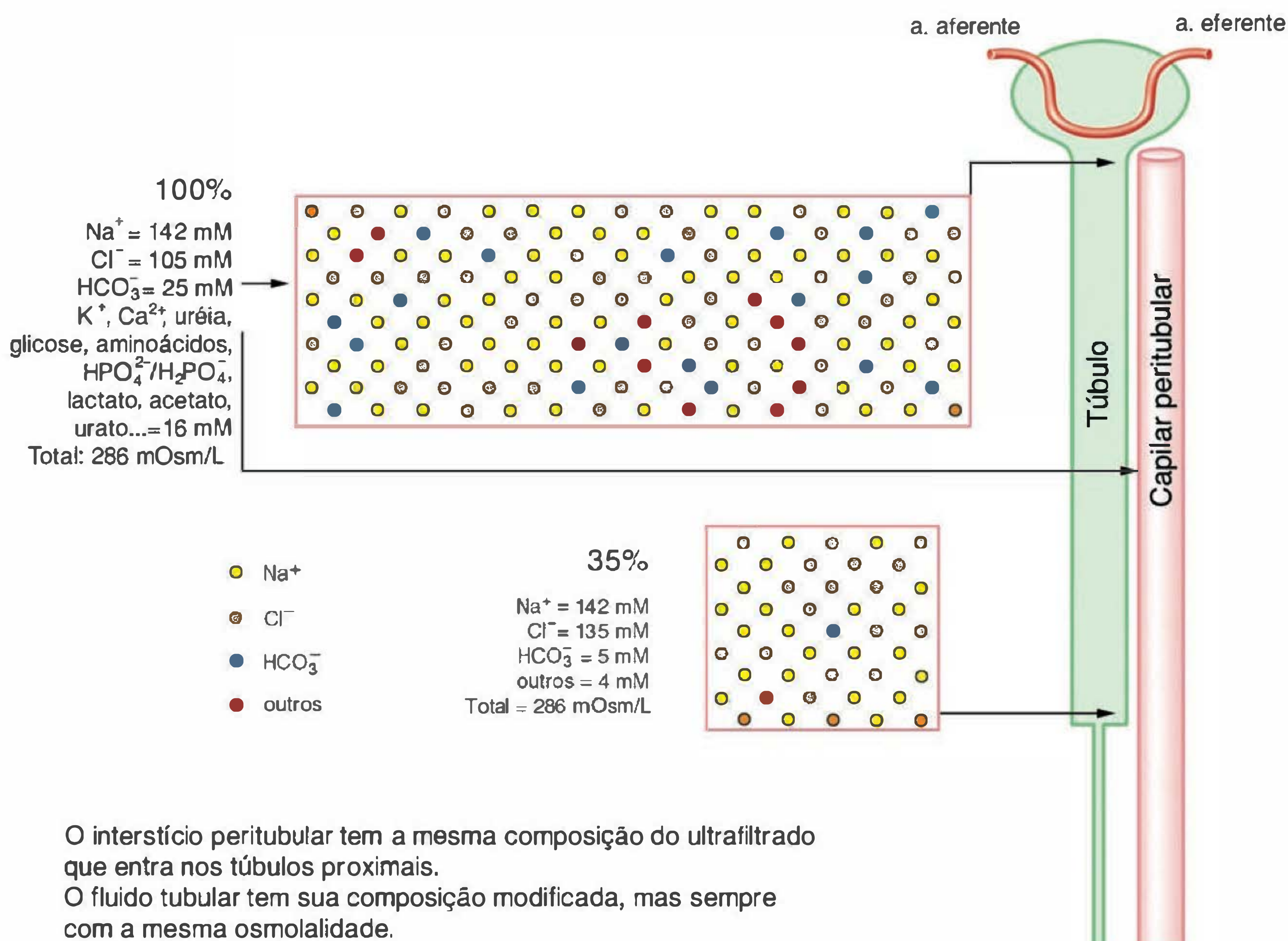


Fig. 38.4 Este esquema ilustra a reabsorção isosmótica em túbulos proximais. A água é reabsorvida por osmose, na mesma proporção que os solutos. Devido à elevada permeabilidade à água, o gradiente osmótico que move o fluxo de água é muito pequeno, dificilmente detectado pelas técnicas usuais de medida de osmolalidade. No entanto, embora a osmolalidade não se altere, a composição do fluido tubular se altera muito, devido à reabsorção rápida de alguns solutos já em segmento S1. Bicarbonato, glicose, aminoácidos, por exemplo, são preferencialmente reabsorvidos em S1, juntamente com Na⁺, sendo o Cl⁻ reabsorvido com menor eficiência nesse segmento inicial.

através do epitélio. Nas regiões mais iniciais dos túbulos proximais a luz é eletricamente negativa em relação ao peritubular. A diferença de potencial é de -1 a -2 mV (ver legenda das Figuras 38.6 e 38.8 para entender a origem do potencial elétrico transepitelial em túbulos proximais) e se deve ao transporte ativo de sódio em transportes acoplados com substância sem carga, principalmente glicose e aminoácidos neutros. Ânions (o cloreto, por exemplo) migram para fora da luz e cátions tendem a migrar para a luz movidos pela DP transtubular (Figura 38.6). Embora a DP seja baixa, dada a elevada permeabilidade do epitélio, ela é de enorme importância na reabsorção de ânions em segmentos iniciais do túbulo proximal.

Em regiões finais da porção contorcida de túbulos proximais a diferença de potencial elétrico continua sendo baixa, mas há reversão da polaridade: o compartimento luminal é de +1 a +2 mV, positivo em relação ao peritubular (ver legenda da Figura 38.6). A diferença de potencial é decorrente principalmente do potencial de difusão do cloreto,

cujas concentração luminal excede a plasmática na porção final do túbulo proximal (ver Figura 38.4). A elevação na concentração de cloreto deve-se à reabsorção, preferencial nas regiões mais iniciais, de soluções isotônicas de bicarbonato de sódio. Essa pequena diferença de potencial é importante para reabsorção de cátions pela via paracelular nas porções finais de túbulos proximais, Na⁺, K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺. O transporte de Cl⁻ em S2 e S3 se faz principalmente por via transcelular, visto que o Cl⁻ está praticamente em equilíbrio através do epitélio. A difusão de Cl⁻ da luz para o interstício, a favor de sua diferença de concentração, gera uma diferença de potencial que praticamente equilibra a diferença de concentração. Ainda assim, esse ânion passa por via paracelular, em direção ao interstício, por difusão e por arraste com a água.

A par dos mecanismos de reabsorção, operam nas células tubulares proximais mecanismos de secreção de cátions e ânions orgânicos endógenos. Esses sistemas de transporte podem secretar drogas que tenham semelhanças químicas

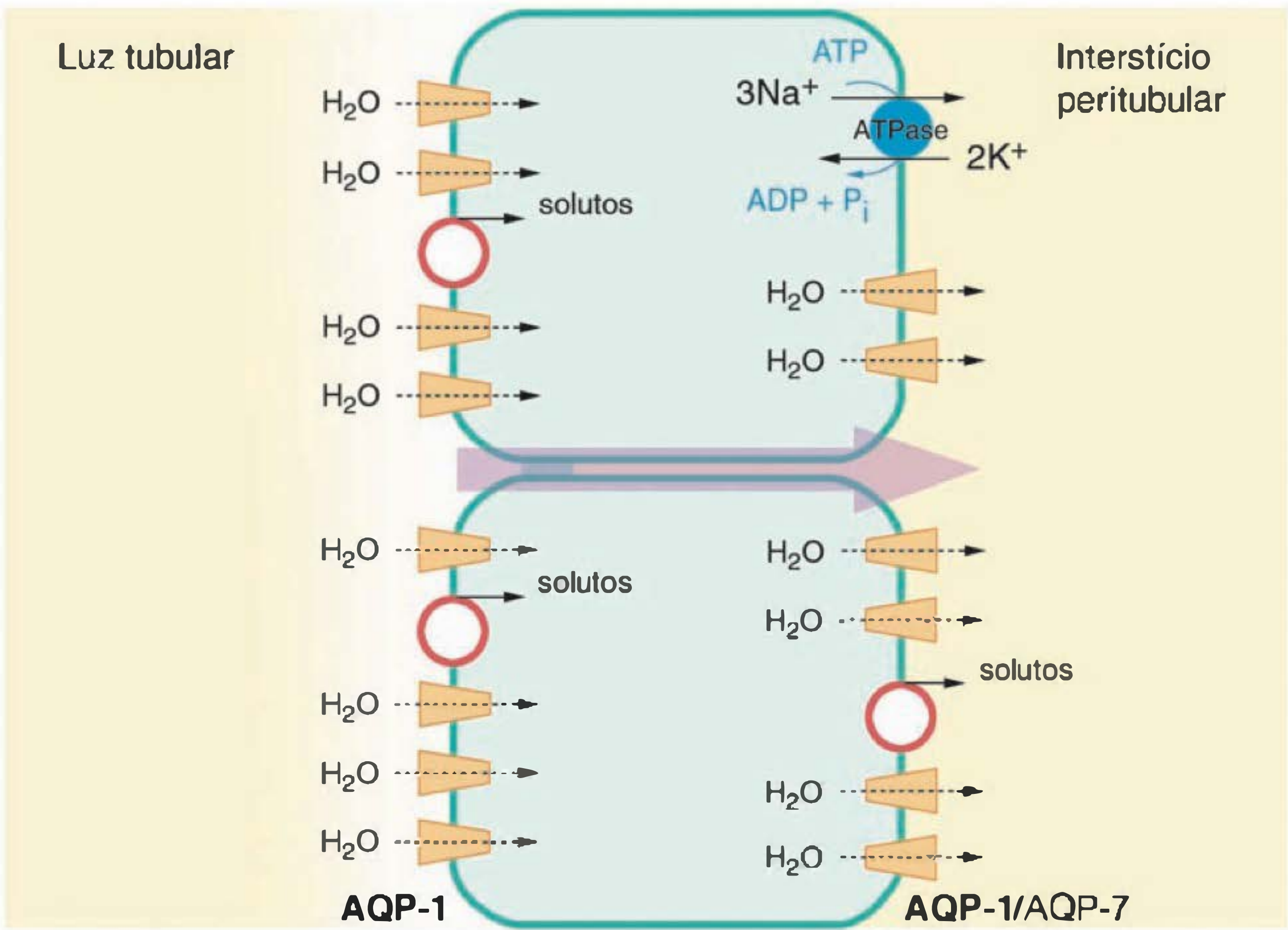


Fig. 38.5 Transporte de água em túbulos proximais. Em túbulos proximais, assim como nos demais segmentos permeáveis à água, esta é reabsorvida, jamais secretada. Como há reabsorção ativa de solutos, é gerada uma pequena diferença de osmolalidade que move o fluxo de água. A água flui principalmente por via transcelular, através de canais para água, aquaporina-1, abundantes nesse segmento tubular, tanto em membrana apical como basolateral. O túbulo proximal é constitutivamente permeável à água. Não há controle hormonal do fluxo de água em túbulos proximais. A água flui também por via paracelular, quando arrasta solutos através dessa via.

com o substrato endógeno. Na Tabela 38.1 são apresentadas algumas espécies químicas para as quais se demonstrou secreção em túbulos proximais.

Tabela 38.1 Moléculas orgânicas secretadas por túbulos proximais

	Compostos endógenos	Drogas
Ânions	Sais biliares	Acetazolamida
	AMP cíclico	Clorotiazida
	Ácidos graxos	Etacrinato
	Hipuratos	Furosemida
	Hidroxibenzoatos	Penicilina G
	Oxalato	Probenecida
	Prostaglandinas	Sacarina
	Urato	Salicilato
	Hidroxiindolacetato	
Cátions	Acetilcolina	Atropina
	Colina	Cimetidina
	Creatinina	Hexametônio
	Adrenalina	Neostigmina
	Dopamina	Morfina
	Histamina	Quinina
	Serotonina	
	Tiamina	

Mecanismos celulares de transporte

As células de túbulos proximais, como as de outros epitélios transportadores, são polarizadas, ou seja, têm distintos mecanismos de transporte nas suas membranas luminal e basolateral (Figura 38.7). É esta distribuição desigual dos mecanismos para o transporte das espécies químicas que permite às células epiteliais o transporte vetorial dessas substâncias. Esses mecanismos – canais, carregadores e bombas – bioquimicamente são proteínas de membrana. As proteínas de membrana, uma vez sintetizadas no citoplasma e enviadas ao pólo luminal ou basolateral da célula, ficam restritas àquela região.

Há nas duas membranas celulares inúmeros sistemas de transporte para variadas espécies químicas. De importância fundamental para a operação dos demais sistemas de transporte e para a sobrevivência das células é a bomba de Na⁺-K⁺, presente apenas na membrana basolateral, que realiza o transporte de Na⁺ para o espaço peritubular e de K⁺ para o citossol, mantendo as diferenças de concentração características entre os compartimentos intracelular e intersticial. Essa bomba é eletrogênica, já que transporta, num ciclo, 3 íons Na⁺ e 2 íons K⁺. A energia para o transporte deriva do ATP. As mitocôndrias, estrategicamente localizadas no pólo basal da célula, provêm o ATP para o transporte ativo.

Há, na membrana basolateral, canais para o íon K⁺ que, difundindo-se a favor da diferença de concentração, contribuem de forma importante para a diferença de potencial elétrico na membrana basolateral, que é de -70 a -78 mV, célula negativa. Como a diferença de potencial transepitelial

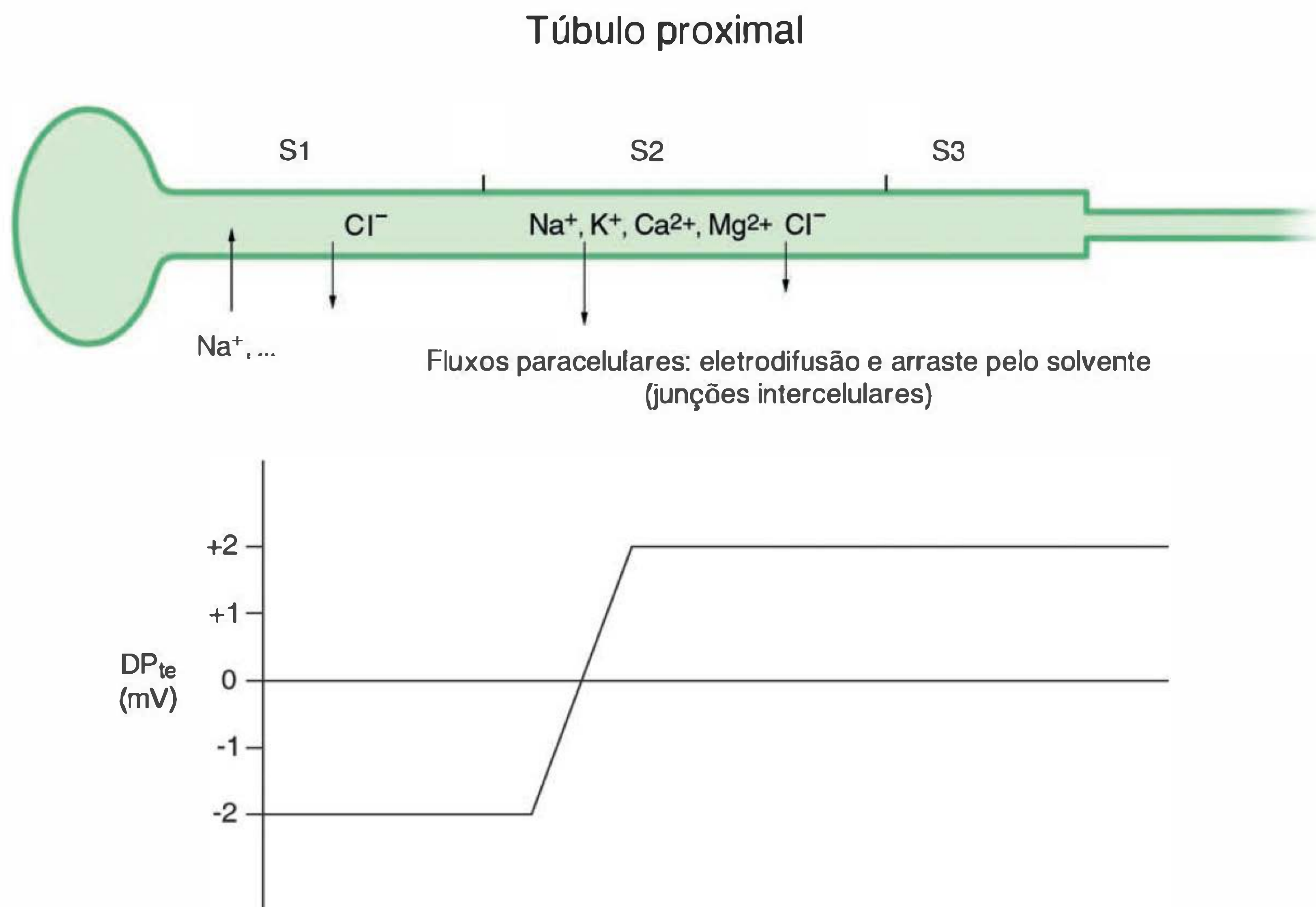


Fig. 38.6 Perfil de diferença de potencial elétrico transepitelial em túbulos proximais. A diferença de potencial elétrico é baixa, devido à elevada permeabilidade de vias paracelulares. Havendo diferença de potencial elétrico há fluxo de íons permeantes através dessa via. No segmento S1, a luz é levemente negativa devido ao fluxo de Na^+ com substâncias neutras, especialmente glicose. A luz negativa favorece a reabsorção de Cl^- por via paracelular. Ao mesmo tempo, há fluxo de cargas positivas para a luz, especialmente Na^+ que é o cátion mais abundante. A volta de Na^+ certamente é um prejuízo energético num segmento que reabsorve quase 70% do Na^+ filtrado. No entanto, a via paracelular com elevada condutância, não permitindo o estabelecimento de grandes diferenças de concentração ou de potencial elétrico, é essencial para que a força motriz do transporte transcelular persista quase inalterada ao longo de todo o segmento tubular. Em S2 e S3, a luz é levemente negativa devido ao fluxo difusional de Cl^- por via paracelular. Em S2 e S3 a concentração luminal de Cl^- é significativamente maior do que no interstício, já que os demais ânions foram preferencialmente reabsorvidos em S1, deixando praticamente apenas o Cl^- como contra-ânion do Na^+ .

é muito baixa, 1 a 2 mV, na membrana apical a diferença de potencial tem aproximadamente o mesmo valor da diferença de potencial na membrana basolateral, com a célula negativa em relação ao compartimento luminal. A membrana apical praticamente não apresenta canais para K^+ . Na membrana luminal, o íon Na^+ está submetido a forças – diferença de concentração e diferença de potencial elétrico – que tendem a movê-lo para o citossol. Nesta membrana há densidade elevada e grande variedade de carregadores para o transporte acoplado de sódio e solutos orgânicos e de sódio e solutos inorgânicos (Figura 38.7). Neste segmento, o Na^+ entra na célula em transporte acoplado a outros solutos; não há canais para Na^+ . Há processos de co-transporte em que o Na^+ e a outra espécie química são transportados na mesma direção (co-transportes), e processos que carregam o sódio e a outra espécie química em direções opostas (contratransportes ou permutadores). São exemplos de co-transportes os transportadores Na^+ -D-glicose, Na^+ -L-aminoácidos, Na^+ -fosfato, Na^+ -sulfato e Na^+ com ácidos mono e dicarboxílicos. É exemplo de contratransporte o

trocador Na^+/H^+ . Muitos dos co-transportes movidos pelo Na^+ são eletrogênicos, carregando carga positiva resultante (íon Na^+) para dentro da célula. Assim, tanto a baixa concentração intracelular de Na^+ como a voltagem negativa da membrana apical movem a captação desses solutos.

Reabsorção de glicose

Os túbulos proximais reabsorvem praticamente toda a glicose filtrada, a maior parte no primeiro terço deste segmento. No início do túbulo proximal, a concentração luminal de glicose é igual à concentração plasmática. À medida que a glicose é reabsorvida, sua concentração luminal cai rapidamente. Assim, a reabsorção de glicose se faz contra gradiente de concentração e, portanto, por um transporte ativo, no caso, transporte ativo secundário, já que o gasto de ATP ocorre no transporte de Na^+ para fora da célula através da Na^+/K^+ ATPase presente em membrana basolateral. Nas porções iniciais do túbulo proximal, a glicose é reabsorvida por um transportador com baixa afinidade por glicose e alta capacidade de transporte, que é a isoforma

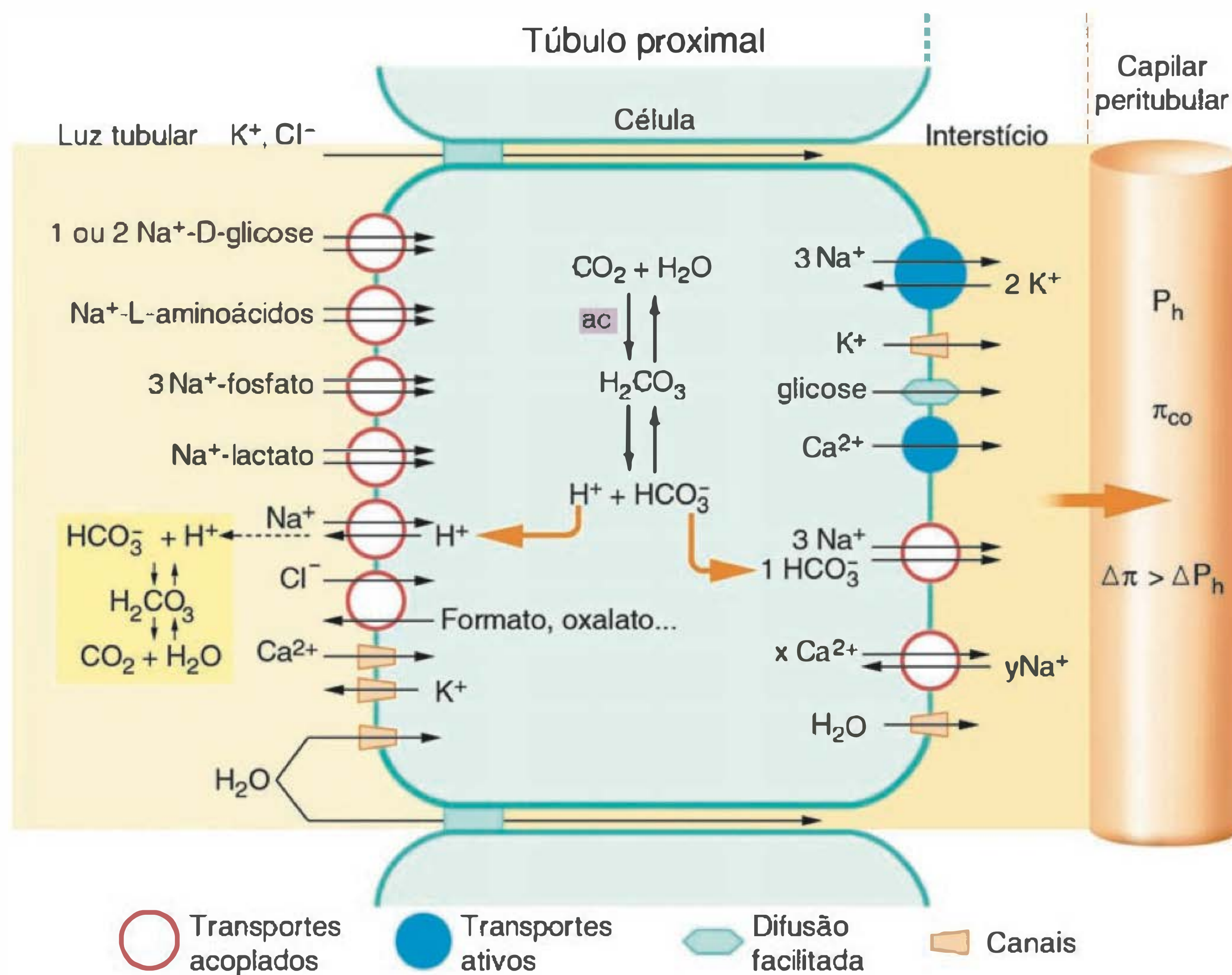


Fig. 38.7 Esquema dos principais mecanismos de transporte existentes em membranas apical e basolateral de túbulos proximais. O Na^+ entra passivamente em membrana apical e seu gradiente químico ou eletroquímico não é simplesmente dissipado, como ocorreria se este íon fluísse através de um canal. Nos transportes acoplados, essa energia é utilizada para transportar outros solutos contra seus gradientes químicos ou eletroquímicos. Em membrana basolateral, a $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase mantém a $[\text{Na}^+]$ intracelular baixa e a $[\text{K}^+]$ intracelular alta. O efluxo de K^+ através de canais em membrana basolateral estabelece o potencial elétrico negativo intracelular. O fluido transportado através do epitélio vai para o interstício peritubular e daí para o capilar peritubular. Quanto maior a pressão oncótica (π_{co}) e menor a pressão hidrostática (P_h) em capilar peritubular, mais facilmente esse fluido entra no capilar, favorecendo o transporte transepitelial.

2 do co-transportador Na^+ /glicose (SGLT2) (Figura 38.9). Esse transportador tem uma estequiometria de 1 Na^+ :1 glicose. No segmento S3, a glicose é transportada por um transportador com alta afinidade e baixa capacidade, a isoforma 1 do co-transportador (SGLT1), que tem uma estequiometria de 2 Na^+ :1 glicose. Na membrana basolateral a glicose se move da célula para o interstício por difusão facilitada, utilizando uma proteína da família GLUT (*glucose transporters*). GLUT2 está presente no proximal inicial e GLUT1 no proximal final (Figura 38.9).

Reabsorção de aminoácidos, oligopeptídeos e proteínas

Os túbulos proximais reabsorvem 98% dos aminoácidos filtrados por via transcelular. Na membrana apical estão presentes co-transportadores que medeiam a captação, que ocorre contra gradiente, acoplada ao Na^+ , de uma série de aminoácidos. Alguns aminoácidos, no entanto, são reabsorvidos de forma não acoplada ao transporte de Na^+ , por difusão facilitada. Na membrana basolateral, a maioria dos aminoácidos deixa a célula por difusão facilitada. Tanto em membrana luminal como em membrana basolateral, alguns aminoácidos usam ainda mecanismos de transporte

mais complexos, nos quais há acoplamento não só com o transporte de Na^+ , mas com o de outras espécies iônicas, como H^+ e K^+ (Figura 38.10).

Os túbulos proximais reabsorvem também 99% dos oligopeptídeos filtrados. Várias peptidases estão presentes na face luminal da membrana apical dos túbulos proximais e hidrolisam os oligopeptídeos em peptídeos menores, com 2 a 4 aminoácidos (Figura 38.11). Entre os peptídeos hidrolisados na membrana apical dos túbulos proximais está a angiotensina II. Os oligopeptídeos são reabsorvidos no túbulo proximal utilizando um mecanismo de co-transporte com H^+ na membrana apical – PepT1. No citoplasma, esses oligopeptídeos são hidrolisados por peptidases citoplasmáticas (Figura 38.11).

Embora a membrana filtrante glomerular restrinja a passagem de proteínas, essa restrição não é completa. Cerca de 3 a 4 g de proteínas são filtrados diariamente, enquanto a excreção urinária de proteínas normalmente não é superior a 30 mg. Assim, uma quantidade significativa de proteínas é reabsorvida nos túbulos proximais. A reabsorção ocorre por endocitose mediada por receptor. Primeiramente, a proteína se liga a componentes da membrana apical e em seguida é internalizada por um processo de endocitose.

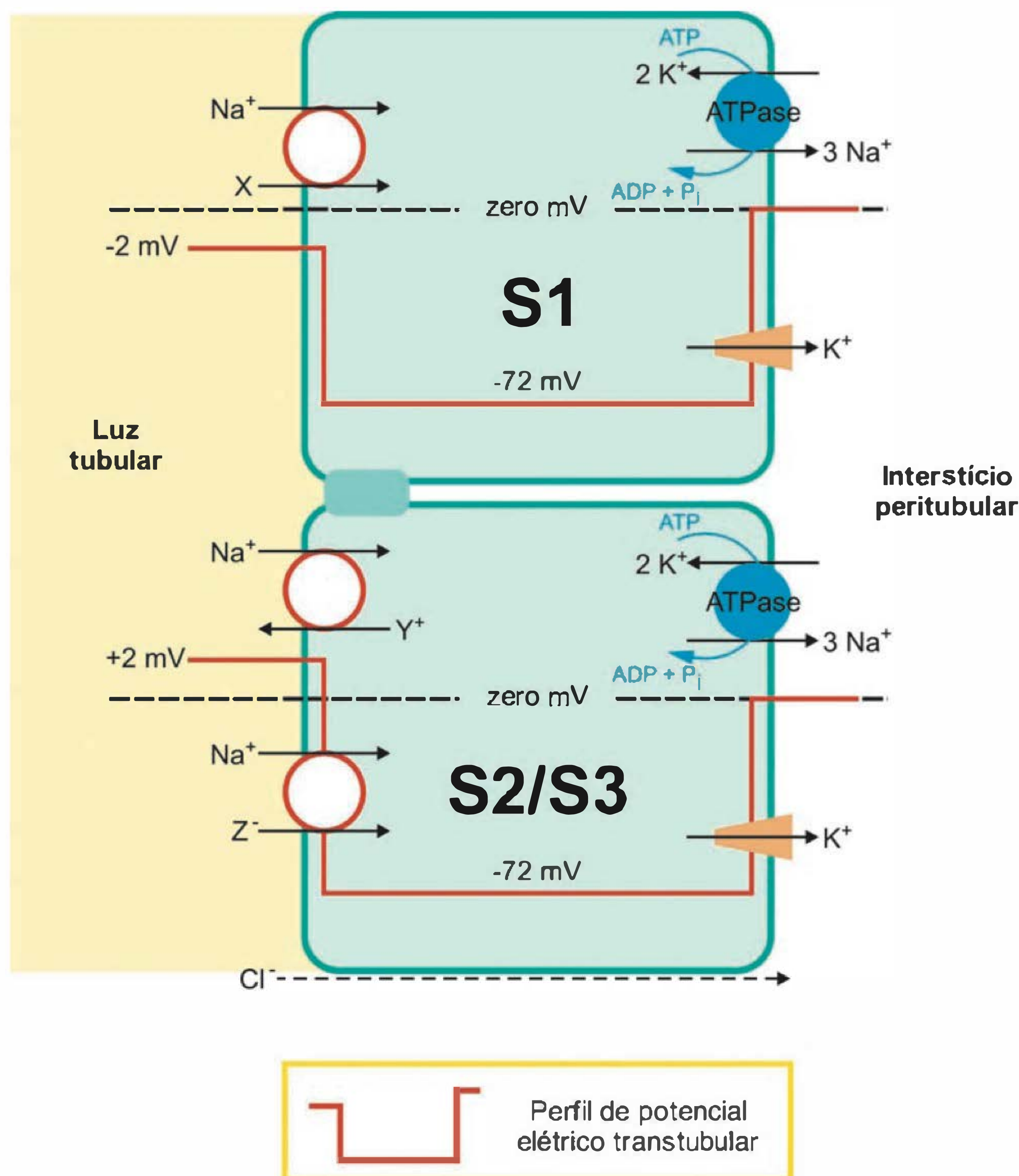


Fig. 38.8 Perfil de potencial e principais transportadores nos segmentos S1 e S2/S3. A DP através da membrana basolateral é gerada principalmente pelos canais para K^+ retificadores para dentro e sensíveis ao ATP. No segmento S1 o transporte eletrogênico de Na^+ na membrana luminal despolariza (p. ex., SGLT) parcialmente esta membrana. O resultado é que o potencial luminal fica negativo em relação ao interstício promovendo fluxo de íons através da via paracelular (Na^+ do interstício para a luz e Cl^- da luz para interstício). No segmento S2/S3, não há transporte eletrogênico importante através da membrana luminal e a DP através da membrana luminal é cerca de 2-3 mV maior que a DP na membrana basolateral. Este fato, somado a outros fatores, torna a luz tubular cerca de 2-3 mV positiva em relação ao interstício.

As vesículas se fundem com endossomos e o conteúdo deles é finalmente levado para os lisossomos, onde as proteínas são degradadas por enzimas proteolíticas ativas em pH ácido. Os aminoácidos gerados nessa digestão voltam para a circulação sistêmica (Figura 38.12). Raras proteínas são reabsorvidas sem serem degradadas, por um processo denominado transcitose. Alguns peptídeos reabsorvidos por transcitose são degradados na membrana basolateral. Isso é importante para peptídeos cujos receptores estão presentes na membrana basolateral, tais como insulina, peptídeo atrial natriurético, vasopressina e paratormônio, que uma vez reabsorvidos não devem ativar seu receptor presente em membrana basolateral.

Reabsorção de fosfato inorgânico, cálcio e magnésio

Cerca de 80% do fosfato inorgânico (P_i) filtrado é reabsorvido nos túbulos proximais. O transporte é transcelular, e o fosfato entra na célula utilizando o co-transportador Na^+/P_i presente em membrana apical – NaP_i tipo II. Um íon fosfato, HPO_4^{2-} ou H_2PO_4^- , é translocado com 3 Na^+ , sendo o transporte sempre eletrogênico, levando carga positiva resultante para o interior da célula (Figura 38.13). O mecanismo de saída de fosfato pela membrana basolateral ainda não está bem elucidado. A capacidade máxima de transporte (Tm) do transportador luminal de P_i já é atingida quando a concentração plasmática de fosfato está acima da

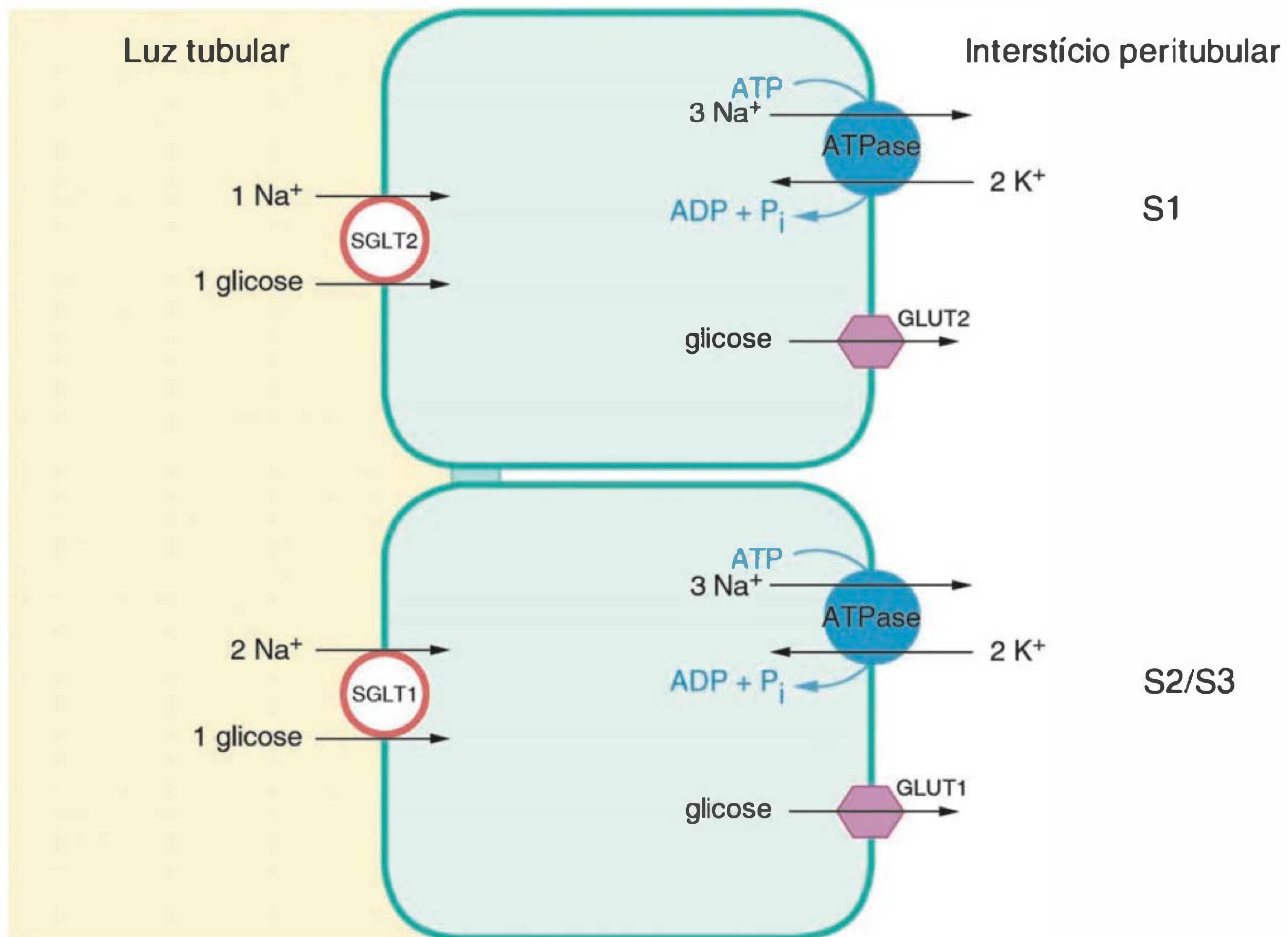


Fig. 38.9 Transporte de glicose em túbulos proximais. Como a concentração de glicose luminal muda ao longo do segmento, há também uma adaptação dos transportadores. Em S1, há um transportador com alta capacidade de transporte mas que não transporta contra gradientes elevados de glicose. Em S2 e S3, onde a concentração de glicose já é bem mais baixa, dois íons Na^+ são necessários para transportar uma glicose. O gasto energético é maior e o transportador tem menor capacidade de transporte, embora tenha maior afinidade por glicose. Esse segundo tipo de transportador praticamente reduz a concentração luminal de glicose a zero. A glicose flui da célula para o interstício por difusão facilitada, através de proteínas da família GLUT (GLUT1 e GLUT2).

normalidade e, além disso, o transportador é modulado por paratormônio (PTH), que o inibe, e por vitamina D, que o ativa. Sendo assim, os rins participam de forma decisiva na regulação da concentração plasmática de fosfato.

Os túbulos renais reabsorvem 99,5% do cálcio filtrado, 65% em túbulos proximais. Aproximadamente 20% dos 65% são reabsorvidos por via transcelular. O transporte transcelular, em túbulos proximais e nos demais segmentos tubulares onde ocorre a reabsorção transcelular de Ca^{2+} , compreende a entrada de Ca^{2+} na células através de canais para Ca^{2+} (ECaC – *epithelial calcium channel*) e a saída na membrana basolateral através do permutador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e da Ca^{2+} ATPase de membrana citoplasmática. A maior parte, 80% dos 65%, é reabsorvida por via paracelular. A pequena diferença de potencial transepitelial, lúmen-positiva, em S2 e S3 é a força movente mais significativa que promove a reabsorção de Ca^{2+} em túbulos proximais. O Ca^{2+} é ainda reabsorvido por arraste junto com o solvente (Figura 38.14).

No túbulo proximal também são reabsorvidos 15% do Mg^{2+} filtrado e a reabsorção é passiva, em consequência da reabsorção de água que concentra Mg^{2+} na luz do túbulo, possibilitando sua difusão por via paracelular em direção ao interstício peritubular.

Secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^-

Na membrana luminal de TP há um trocador Na^+/H^+ (NHE – Na^+/H^+ exchanger). A reabsorção de Na^+ por este mecanismo é muito significativa em termos quantitativos. Aproximadamente 70% da reabsorção acoplada de Na^+ no túbulo proximal são feitos pelo trocador Na^+/H^+ . A proteína envolvida neste processo pertence a uma família de proteínas na qual 9 membros já foram identificados em tecidos de mamíferos. Em membrana plasmática de células renais foram identificadas 4 isoformas dessas proteínas (NHE1-4). A mais abundante em tecido renal é a isoforma 3 (NHE3), presente em membrana luminal de túbulos proximais e de segmento espesso ascendente. NHE3 é responsável por cerca de 80% da reabsorção de bicarbonato que ocorre em TP, os restantes 20% são reabsorvidos via secreção de H^+ através de uma H^+ ATPase presente em membrana apical.

A reabsorção de bicarbonato no TP é uma consequência do trabalho do Na^+/H^+ . A Figura 38.15 ilustra o processo. A acidificação luminal, gerada pela secreção de H^+ via trocador, desloca o equilíbrio das reações de hidratação do CO_2 e de dissociação do ácido carbônico na direção da formação de CO_2 e consumo do bicarbonato na luz do túbulo. Ao mesmo tempo que é secretado um próton para a luz, é

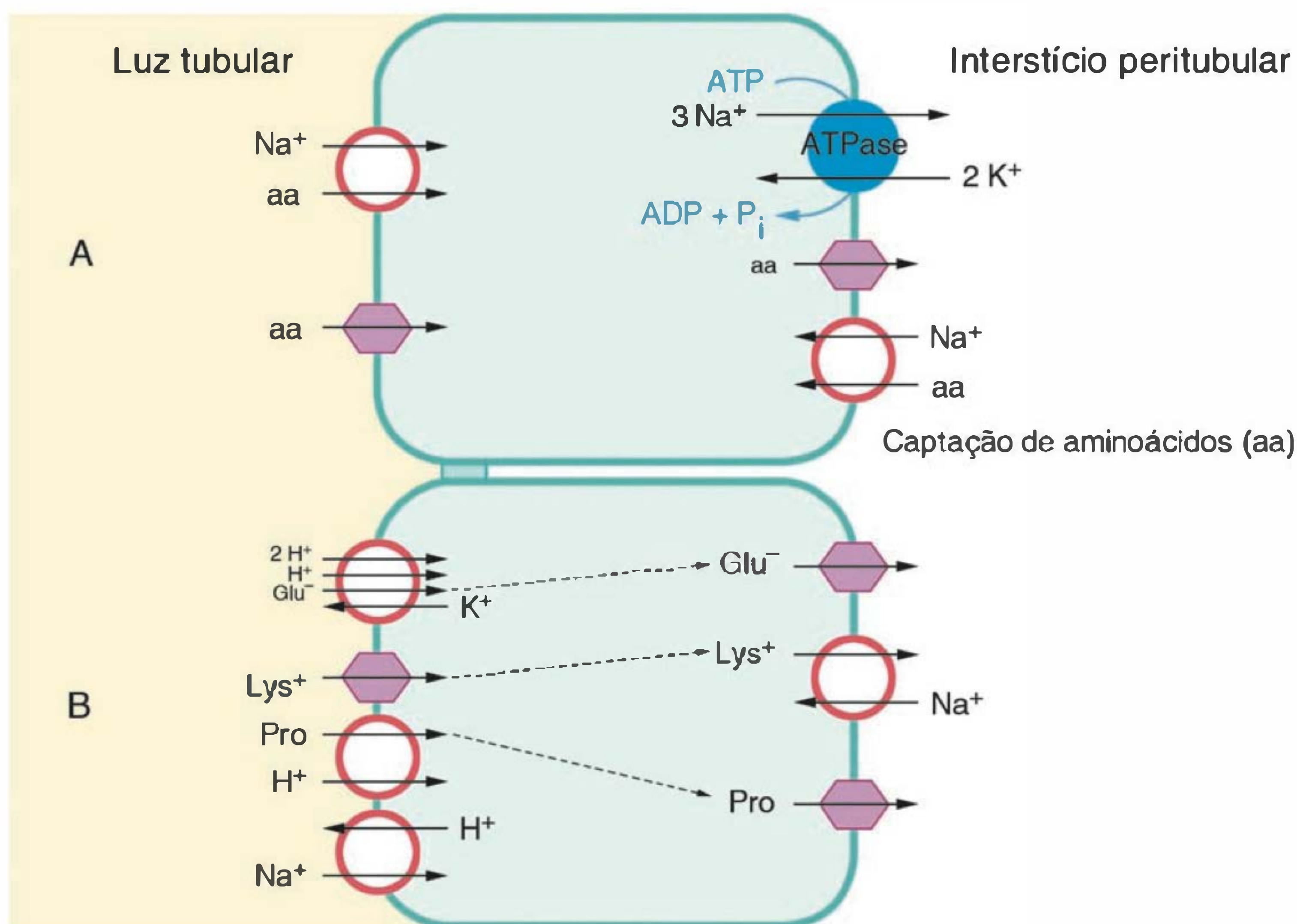


Fig. 38.10 Transporte de aminoácidos em túbulos proximais. Alguns aminoácidos são reabsorvidos em transporte acoplado com Na^+ , outros por difusão facilitada. Glutamato (Glu) e prolina (Pro) se utilizam do gradiente de prótons, gerado pelo permutador Na^+/H^+ .

gerado um bicarbonato na célula, pela reação de OH^- com CO_2 ou por dissociação de H_2CO_3 , catalisada por anidrase carbônica; esse bicarbonato é transportado para o interstício através da membrana basolateral por um carregador que realiza a transferência simultânea de 3Na^+ e 1 bicarbonato. Para cada H^+ secretado para a luz, um bicarbonato é reabsorvido para o interstício peritubular. Os prótons secretados na luz não se ligam apenas a HCO_3^- na luz (processo que resulta em reabsorção de HCO_3^- correspondente ao que foi filtrado), mas titulam também íons fosfato (o que resulta em transferência de HCO_3^- novo, não filtrado, para o interstício). De qualquer modo, para cada H^+ secretado para luz, um bicarbonato é transportado para o interstício.

Transporte de cloreto

O transporte de cloreto em túbulos proximais se faz tanto por via transcelular como paracelular. No segmento S1, o transporte paracelular parece ser o processo dominante. A via transcelular é dominante nas porções finais do túbulo proximal, onde a captação de Cl^- contra seu gradiente de concentração através da membrana apical ocorre por meio da troca de Cl^- luminal por ânions celulares, como oxalato, formato, HCO_3^- e OH^- . A saída de Cl^- através da membrana basolateral aparentemente se faz por um canal para Cl^- que é análogo ao canal mutado na doença fibrose cística, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR (Figura 38.16). A reabsorção passiva de Cl^- por via paracelular é movida por diferentes gradientes eletroquímicos para o Cl^- , em segmentos inicial e final do

túbulo proximal. No segmento S1, inicialmente não há diferença na concentração de Cl^- entre a luz e o interstício. Entretanto, a voltagem lúmen-negativa – gerada pelos co-transportes eletrogênicos, especialmente Na^+ /glicose e Na^+ /aminoácidos neutros – estabelece um gradiente elétrico favorável à reabsorção de Cl^- . O arraste do cloreto pela água também contribui para a reabsorção de Cl^- neste segmento. Em S2 e S3, a voltagem lúmen-positiva se opõe à absorção paracelular de Cl^- . Entretanto, a reabsorção preferencial de HCO_3^- nas porções iniciais do túbulo proximal deixa o Cl^- na luz, de tal modo que a concentração luminal de Cl^- torna-se mais alta que sua concentração no plasma/interstício na medida em que a água é reabsorvida. Este gradiente químico lúmen-plasma, favorável à reabsorção de Cl^- , supera o gradiente elétrico, de tal modo que o movimento paracelular de Cl^- continua a ocorrer no sentido da reabsorção também nas porções mais distais de túbulos proximais (Figura 38.16). É justamente esta difusão de Cl^- a responsável pela pequena diferença de potencial lúmen-positivo em segmentos S2 e S3.

Transporte de potássio

O túbulo proximal reabsorve a maior parte do potássio filtrado por via paracelular, através de dois mecanismos fundamentais: arraste pela água e eletrodifusão. O arraste de K^+ pela água ocorre ao longo de todo o túbulo proximal. À medida que o fluido segue pelo túbulo proximal, a voltagem luminal muda de negativa para positiva. No túbulo proximal final, a voltagem transepitelial é suficientemente

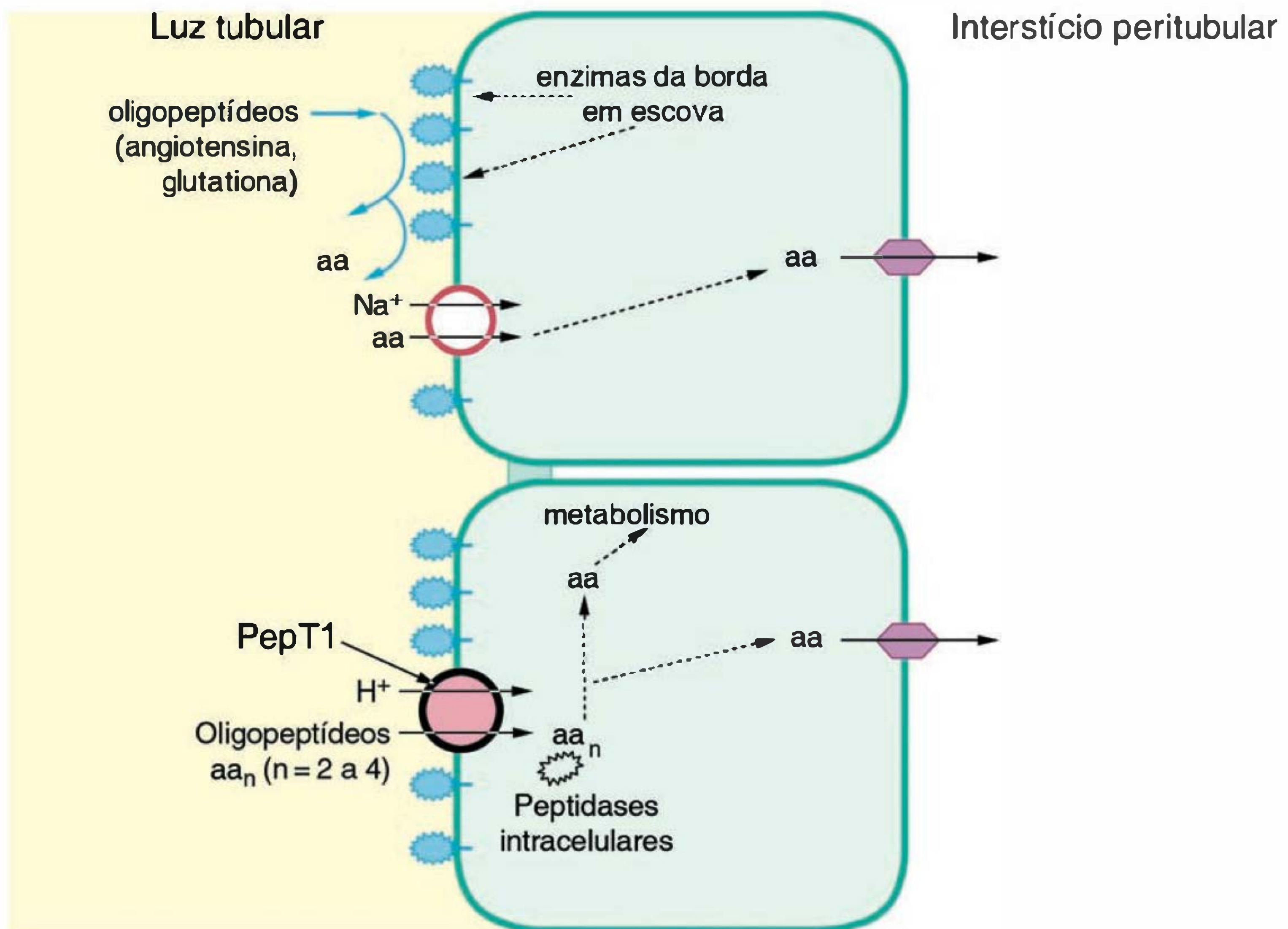


Fig. 38.11 Reabsorção de oligopeptídeos em túbulos proximais. Os oligopeptídeos do filtrado são clivados por peptidases presentes na borda em escova da membrana apical em peptídeos menores, de 2 a 4 aminoácidos, que são reabsorvidos em transporte acoplado com prótons. No meio intracelular são clivados a aminoácidos.

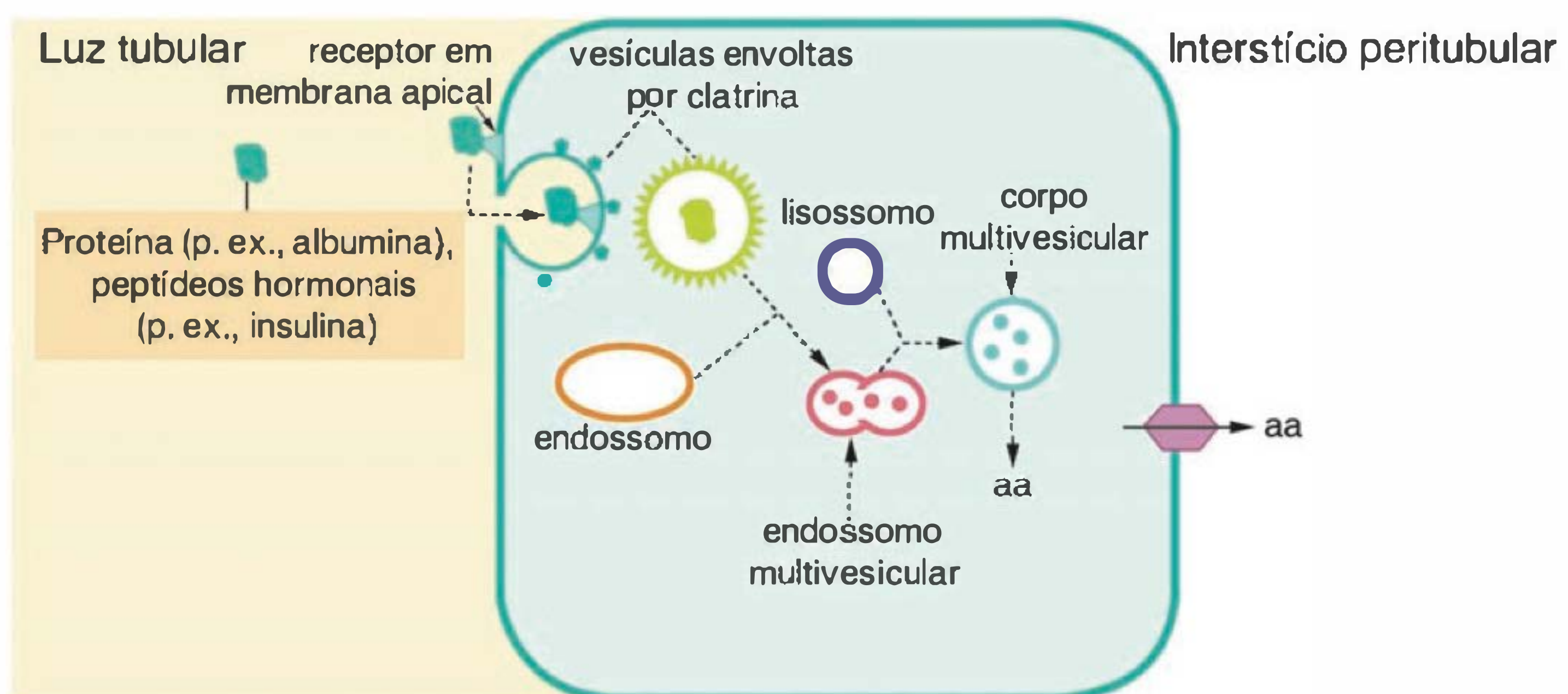


Fig. 38.12 Reabsorção de proteínas que atravessam a membrana glomerular. Ver texto para explicação detalhada.

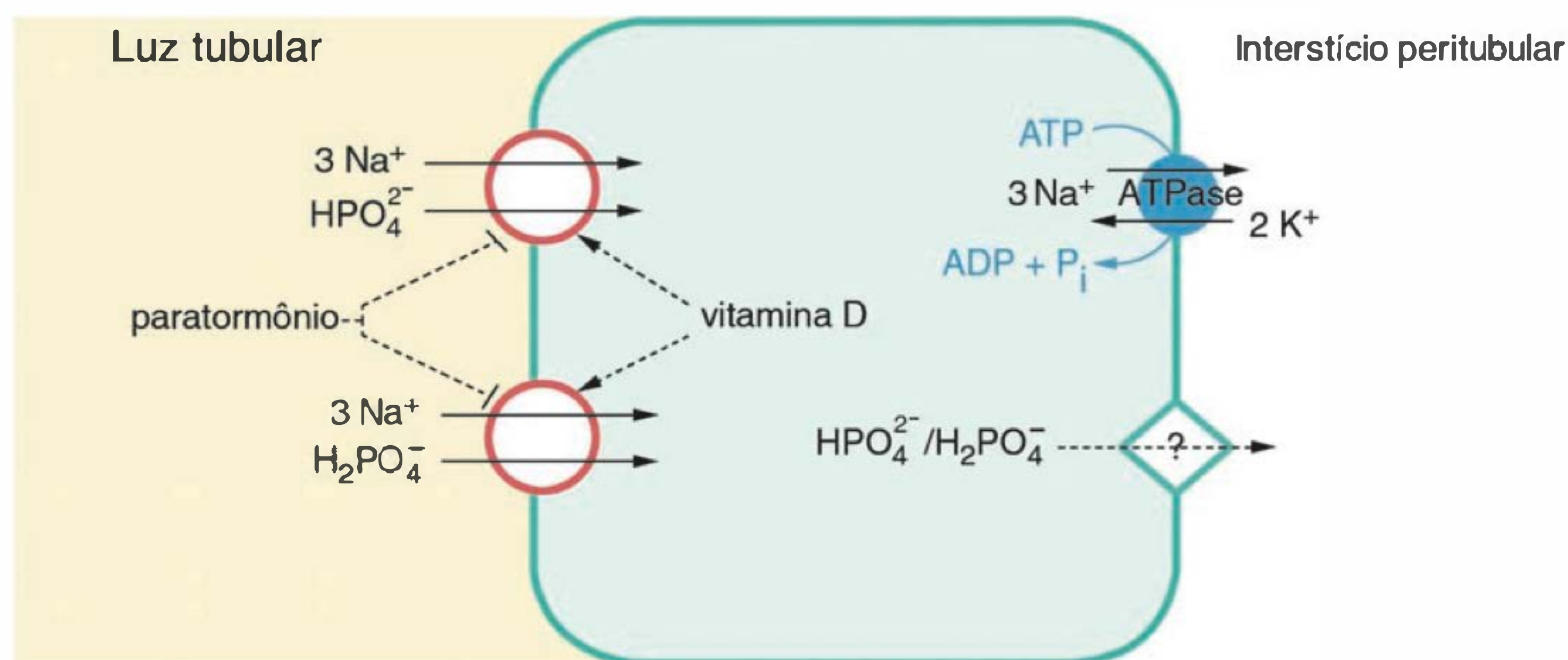


Fig. 38.13 Transporte de fosfato em túbulos proximais. Uma molécula de fosfato monobásico ou dibásico é transportada juntamente com três íons Na^+ através do co-transportador NaP_i tipo II. Este transportador é inibido por paratormônio, com aumento significativo da excreção urinária de fosfato. Vitamina D aumenta a expressão do transportador.

positiva para fornecer uma força favorável à reabsorção de K^+ pelas vias paracelulares de baixa resistência.

Transporte de uréia

Nos túbulos proximais ocorre significativa reabsorção da uréia filtrada nos glomérulos. A reabsorção é passiva, a favor das diferenças de concentração entre os compartimentos luminal e peritubular, geradas pela reabsorção de

volume. Não há evidências para mecanismos específicos de transporte de uréia nas membranas celulares dos túbulos proximais. Por sua solubilidade relativamente elevada em lipídios, a uréia deve permear a bicamada lipídica das membranas celulares. Além disso, a uréia é reabsorvida por arraste pelo solvente, através das vias paracelulares (Figura 38.18). Aproximadamente 50% da uréia filtrada é reabsorvida nos túbulos proximais.

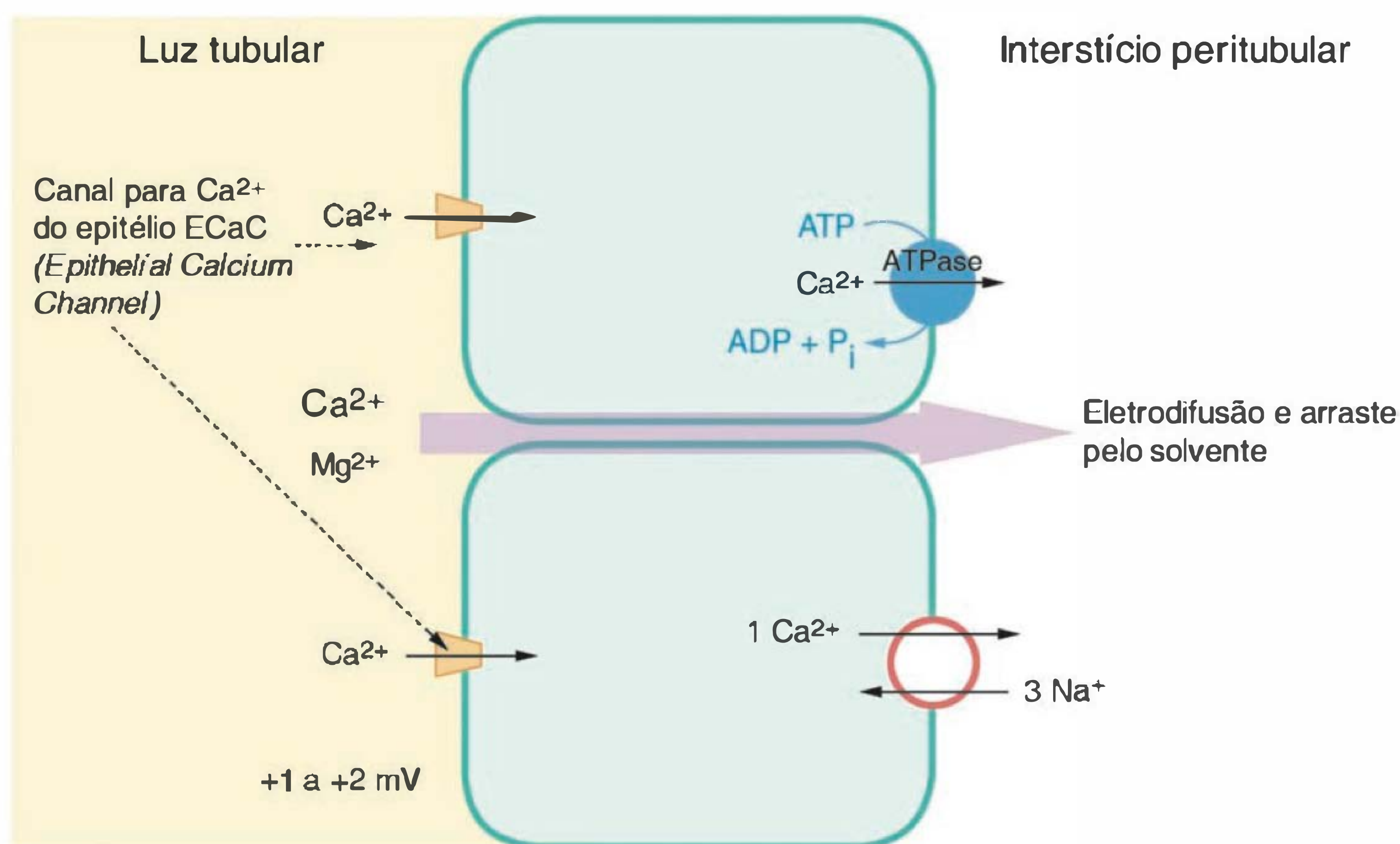


Fig. 38.14 Reabsorção de cálcio em túbulos proximais. A reabsorção se faz por via transcelular, envolvendo canais para Ca^{2+} em membrana apical e um permutador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e uma Ca^{2+} -ATP presentes em membrana basolateral. A via transcelular é responsável por 20% da reabsorção de Ca^{2+} em túbulos proximais. O restante, 80%, segue por via paracelular, principalmente em segmentos S2 e S3.

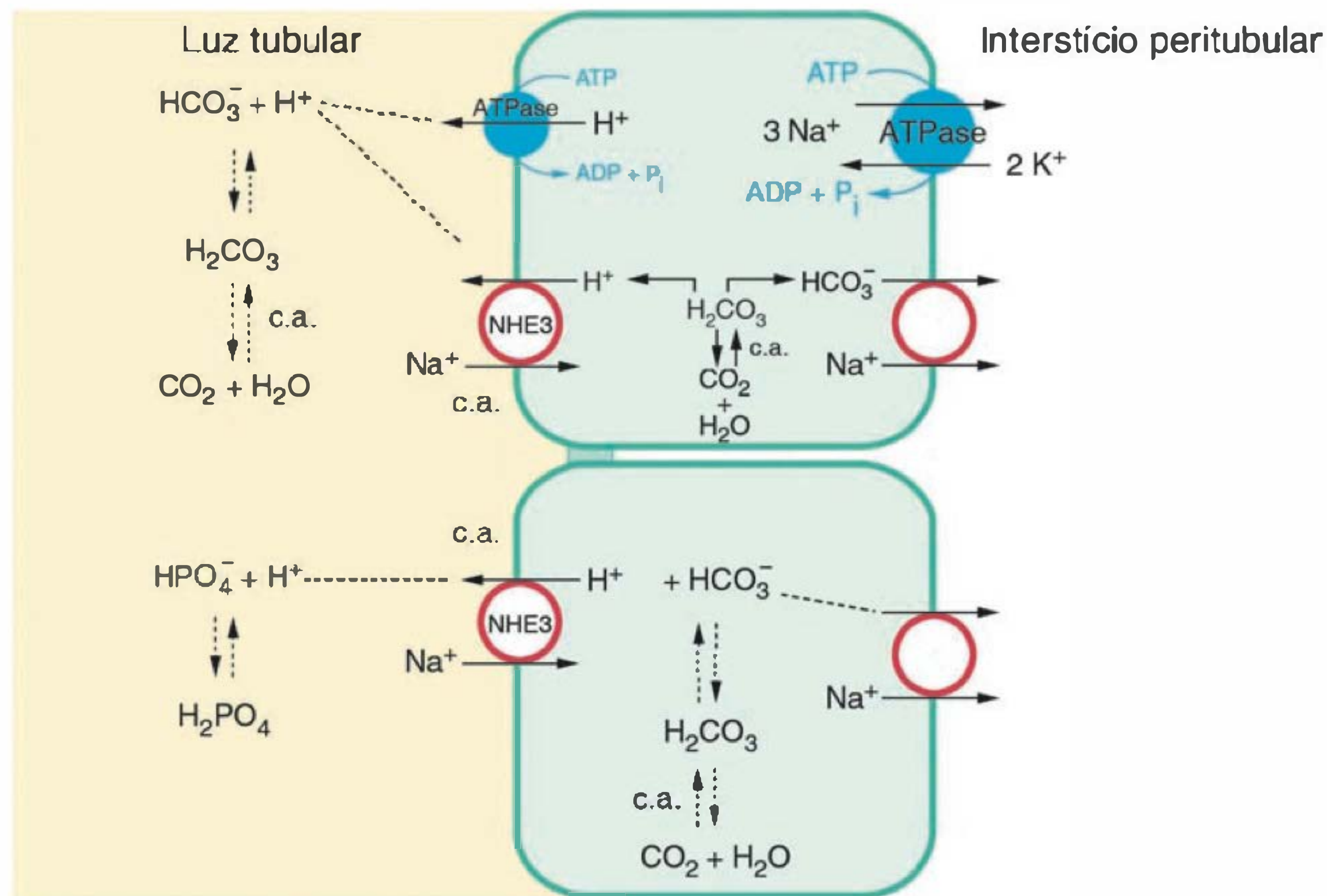


Fig. 38.15 Secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^- em túbulos proximais. Para cada H^+ secretado na luz, um bicarbonato é transportado para o interstício. Prótons podem ser secretados por troca com Na^+ ou um processo ativo primário dependente de ATP. Prótons secretados para a luz titulam principalmente HCO_3^- , que é o tampão mais abundante, mas titulam também tampão fosfato.

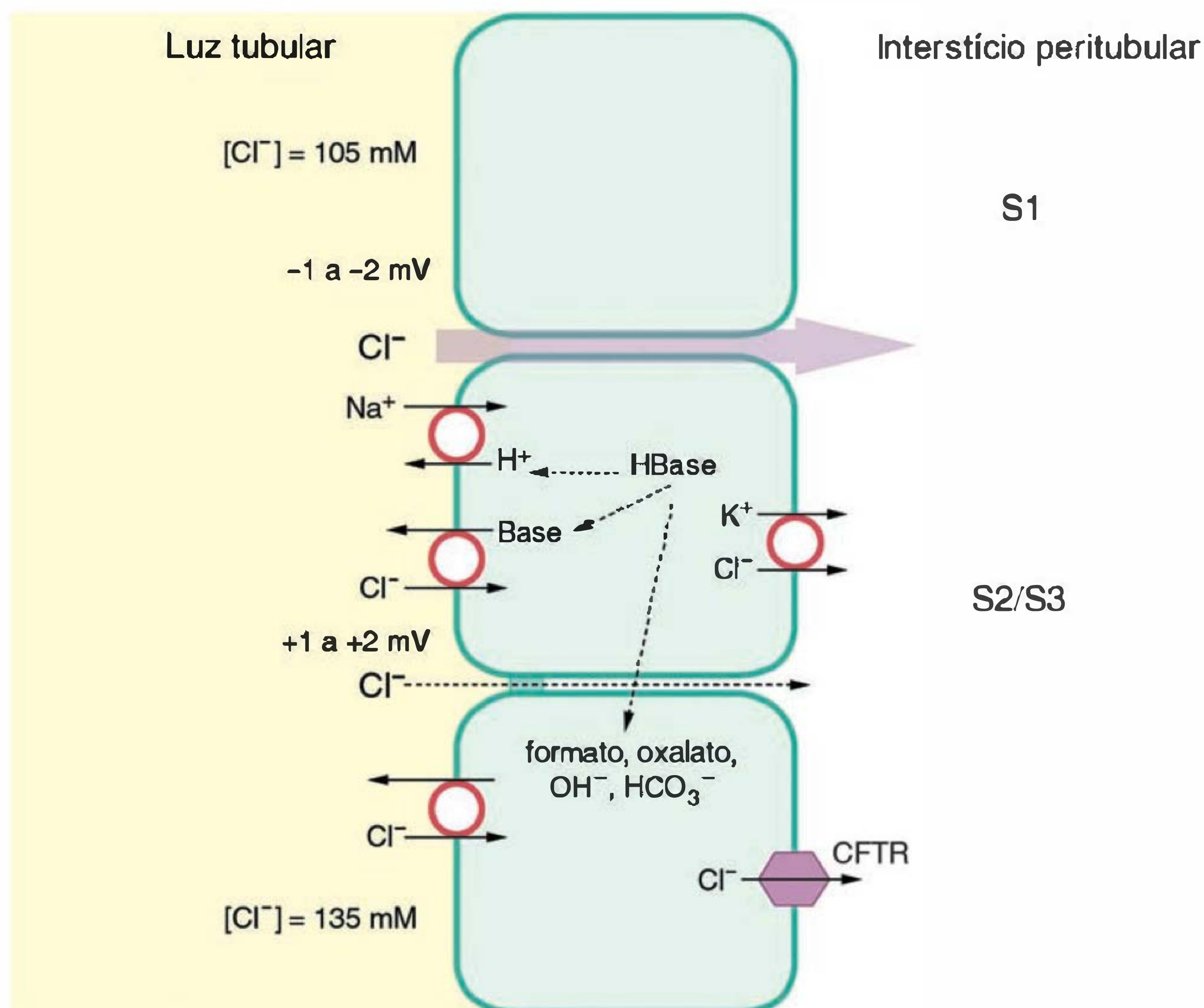


Fig. 38.16 Transporte de cloreto em túbulos proximais. Em segmento S1 o transporte se faz principalmente por via paracelular, movido pela negatividade da luz. Em segmentos S2 e S3, onde a luz se torna positiva em relação ao interstício pela difusão de Cl^- , cuja concentração é mais alta na luz, o transporte se faz principalmente por via transcelular, através de transportes acoplados com diferentes ânions.

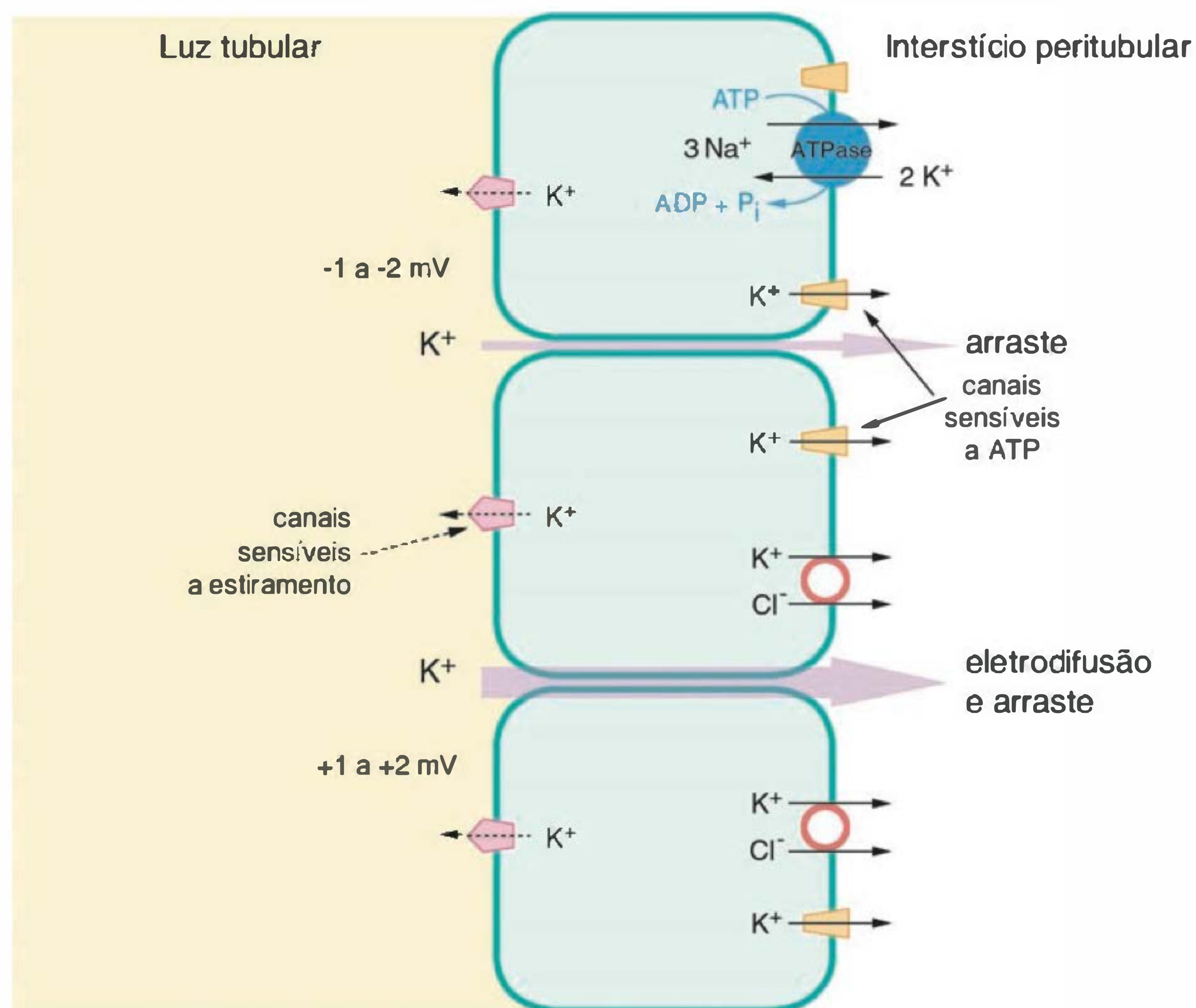


Fig. 38.17 Transporte de potássio em túbulos proximais. A reabsorção de K^+ em túbulos proximais segue a reabsorção de água. O transporte é via paracelular, por eletrodifusão e por arraste pela água. Não há transporte transcelular de K^+ . Em membrana apical existem canais para K^+ que ativam por estiramento, quando há aumento do volume celular. Quando estes se abrem, há efluxo de K^+ para luz.

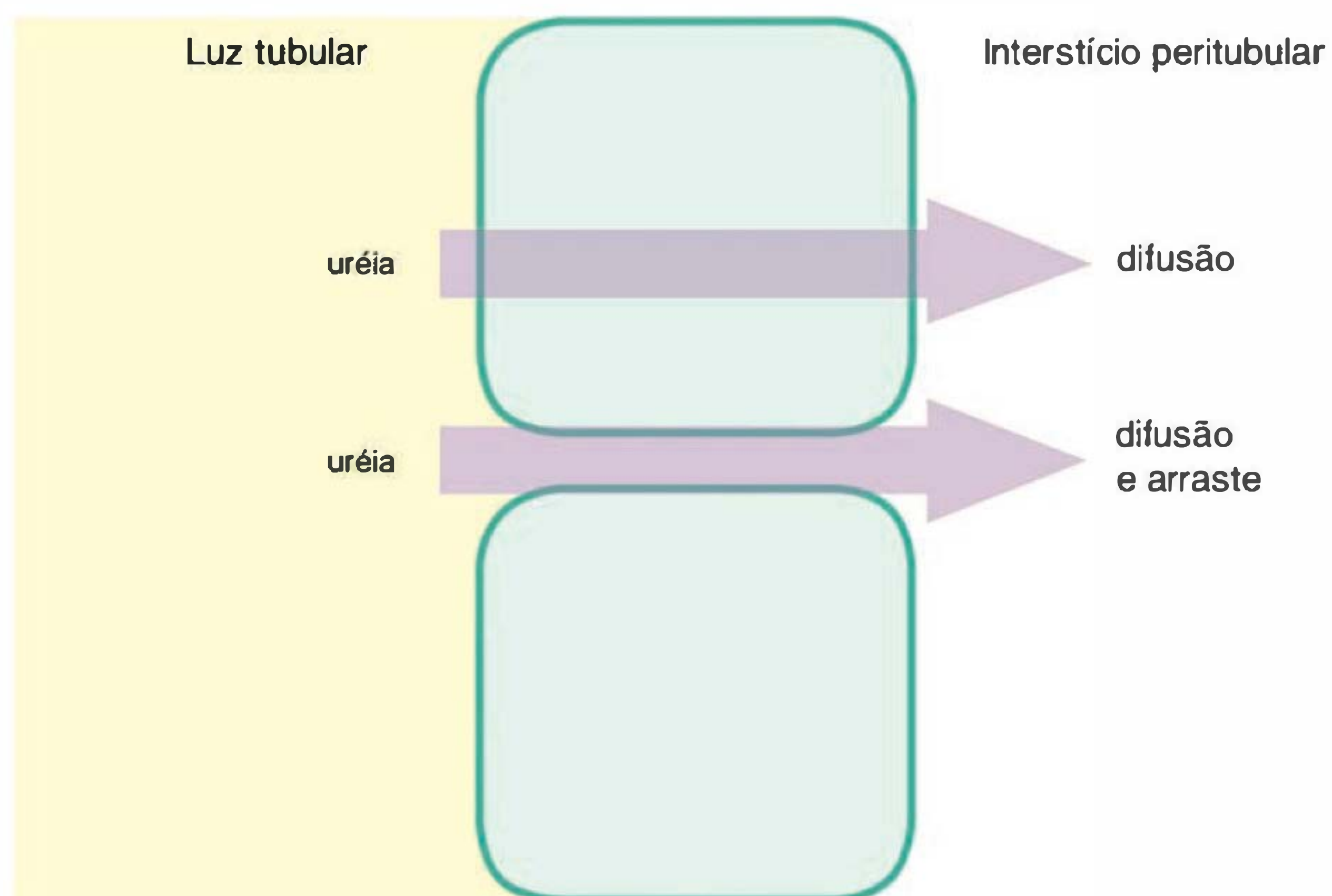


Fig. 38.18 Transporte de uréia em túbulos proximais. Cerca de 50% da uréia filtrada são reabsorvidos em túbulos proximais, passivamente, em decorrência do fluxo de água. O fluxo de água concentra a uréia na luz, gerando um gradiente de concentração que favorece a difusão. Como a uréia pode permear a bicamada lipídica, admite-se que o fluxo de uréia é transcelular e paracelular. Por via paracelular, além de difusão, há arraste pela água.

ALÇA DE HENLE E RAMO ASCENDENTE ESPESSO

Esses dois segmentos ilustram melhor que qualquer outro segmento do néfron a observação de que a função renal depende das características do epitélio que constitui os túbulos e da “topografia” destes: os túbulos se dispõem em alças, com ramos paralelos, nos quais os fluxos em direções opostas permitem o efeito de **contracorrente**, pelo qual se gera a hipertonicidade da medula renal (Figura 38.19). Não se deve, porém, considerar a gênese da hipertonicidade medular como única função desta porção do néfron. O ramo ascendente espesso da AH reabsorve aproximadamente 25% da carga filtrada de NaCl e tem participação importante na reabsorção de cátions divalentes, Ca^{2+} e Mg^{2+} .

As porções descendente e ascendente fina da alça de Henle realizam significativos transportes de água e de ele-

trólitos por processos passivos. Nenhum transporte transepitelial ativo foi demonstrado nesses segmentos. A solução que penetra no ramo descendente, vinda do túbulo proximal, é isotônica ao plasma. Modifica-se à medida que percorre este segmento, tendendo sempre ao equilíbrio osmótico com o interstício medular hipertônico. A osmolaridade medular aumenta de isosmótica ao plasma (296 mOsm) na junção córtico-medular, até 600 a 1.200 mOsm, na papila renal. Os mecanismos de geração desta hipertonicidade medular serão analisados posteriormente. As modificações observadas no fluido que percorre o segmento fino descendente se dão no sentido da elevação da concentração osmolar da solução tubular. O segmento fino descendente tem elevada permeabilidade à água, consequência de alta densidade de canais para água – aquaporina-1, como em túbulos proximais. Contudo, a densidade de aquaporinas

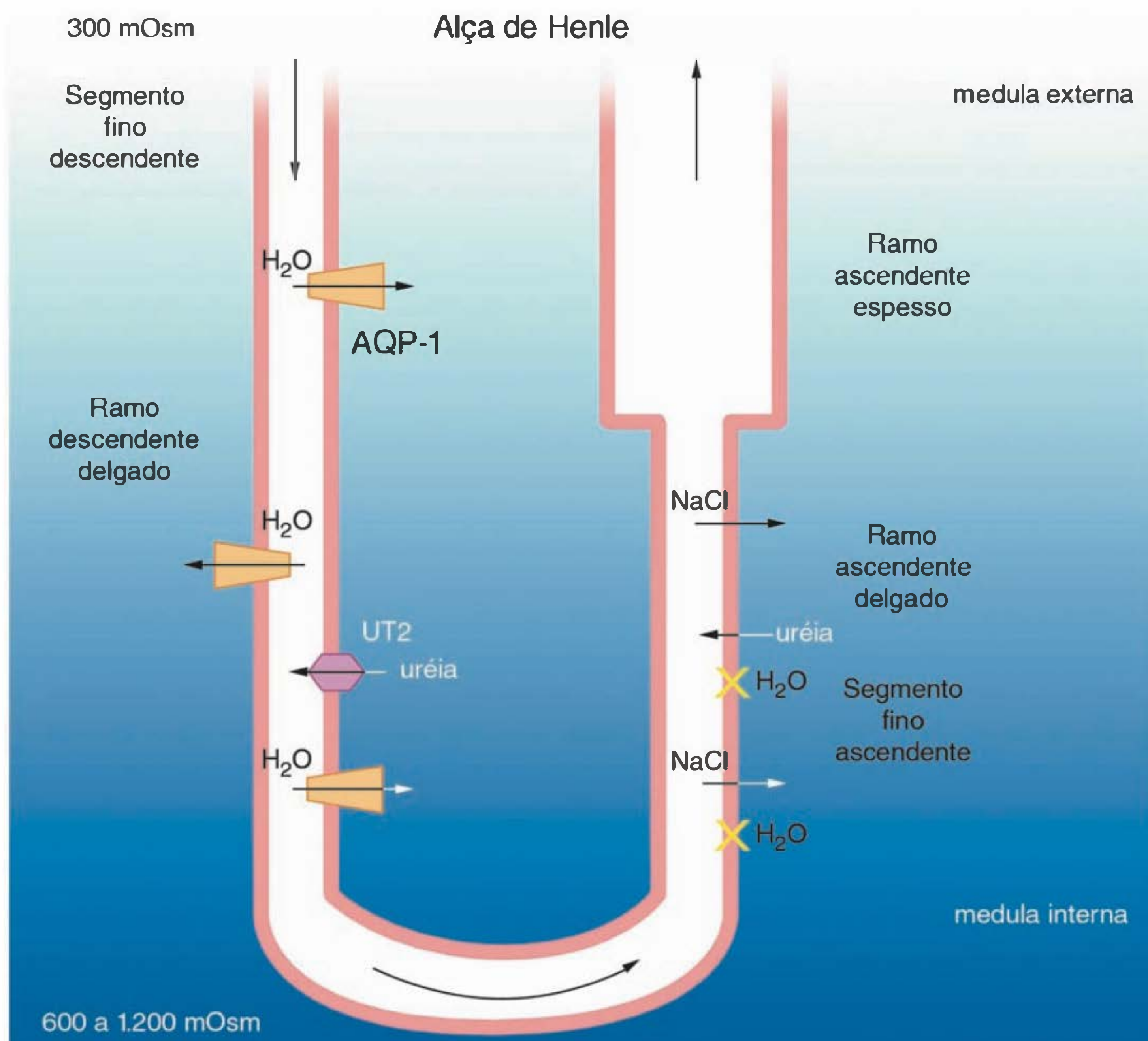


Fig. 38.19 Disposição dos segmentos tubulares que constituem a alça de Henle e os mecanismos de transporte descritos para os segmentos finos da alça. O fluido que entra em segmento fino descendente vindo de túbulos proximais já está muito simplificado, sendo praticamente uma solução de NaCl isosmótica em relação ao interstício medular cortical. Em segmento fino descendente esse fluido perde água, através de aquaporinas tipo 1, já que o interstício é hipertônico em relação ao fluido luminal. O fluido luminal entra em equilíbrio com o interstício. Há também secreção de uréia, por difusão facilitada, através do transportador tipo UT2 (*urea transporter 2*). O fluido já concentrado em NaCl entra em segmento fino ascendente que é virtualmente impermeável à água. Esse segmento é permeável a NaCl e uréia e há fluxo passivo desses solutos a favor de seus gradientes de concentração. Uréia é secretada para a luz e NaCl é reabsorvido. O mecanismo de transporte de uréia nesse segmento não foi identificado. Admite-se que NaCl seja reabsorvido por via paracelular.

nesse segmento é bem superior à observada em túbulos proximais. Como o segmento descendente fino percorre a medula interna em direção à papila, percurso no qual há concentrações progressivamente mais elevadas de uréia no espaço peritubular, uréia é secretada nesse segmento. A secreção de uréia se faz por um mecanismo de transporte facilitado, através da isoforma 2 dos transportadores de uréia – UT2. A porção ascendente fina, por outro lado, nas espécies bem estudadas, tem, caracteristicamente, permeabilidade virtualmente nula à água e permeabilidade significativa a NaCl e uréia. A secreção de uréia continua a ocorrer no segmento fino ascendente (Figura 38.19). Sendo assim, no início do túbulo distal, a quantidade de uréia presente na luz tubular corresponde a 110% da quantidade filtrada. NaCl é reabsorvido passivamente no segmento fino ascendente.

No ramo ascendente espesso da alça de Henle ocorre o transporte transepitelial ativo do NaCl, contra gradiente de concentração. Embora a resistência elétrica desse segmento tubular seja baixa – em torno de 25 ohms . cm² – o que significa permeabilidade elevada a íons, a permeabilidade à água do epitélio é nula. Como as células epiteliais transportam íons, principalmente o NaCl, da luz para o interstício medular, e como não há reabsorção de água, ocorre intensa diluição da solução tubular nesse seg-

mento. O ramo espesso recebe das porções finas da alça de Henle uma solução hipertônica em relação ao plasma e libera para os túbulos distais contorcidos, no córtex renal, igual volume de uma solução hipotônica, com cerca de 100 mOsm/L. Este é, portanto, o principal segmento diluidor da urina e, como tal, diretamente implicado na produção renal de água livre.

No ramo espesso o transporte transepitelial de eletrólitos gera uma diferença de potencial elétrico transepitelial relativamente elevada, de 8 a 15 mV, com luz polarizada positivamente. Essa positividade luminal se deve ao fluxo de K⁺ da célula na luz tubular, através de canais para K⁺ presentes em membrana apical, e ao fluxo de Cl⁻ da célula para o interstício, através de canais para Cl⁻ presentes em membrana basolateral.

Diuréticos como a furosemida, o ácido etacrínico, a bumetamida e mercuriais orgânicos inibem o transporte de NaCl nesses segmentos, e sua ação farmacológica, como diurético, decorre essencialmente dessa inibição.

Mecanismos celulares

O que se sabe sobre o transporte nas porções finas da alça de Henle não é muito mais que a mera fenomenologia já descrita. Em contraste, para o segmento espesso já há mais informações (Figura 38.20).

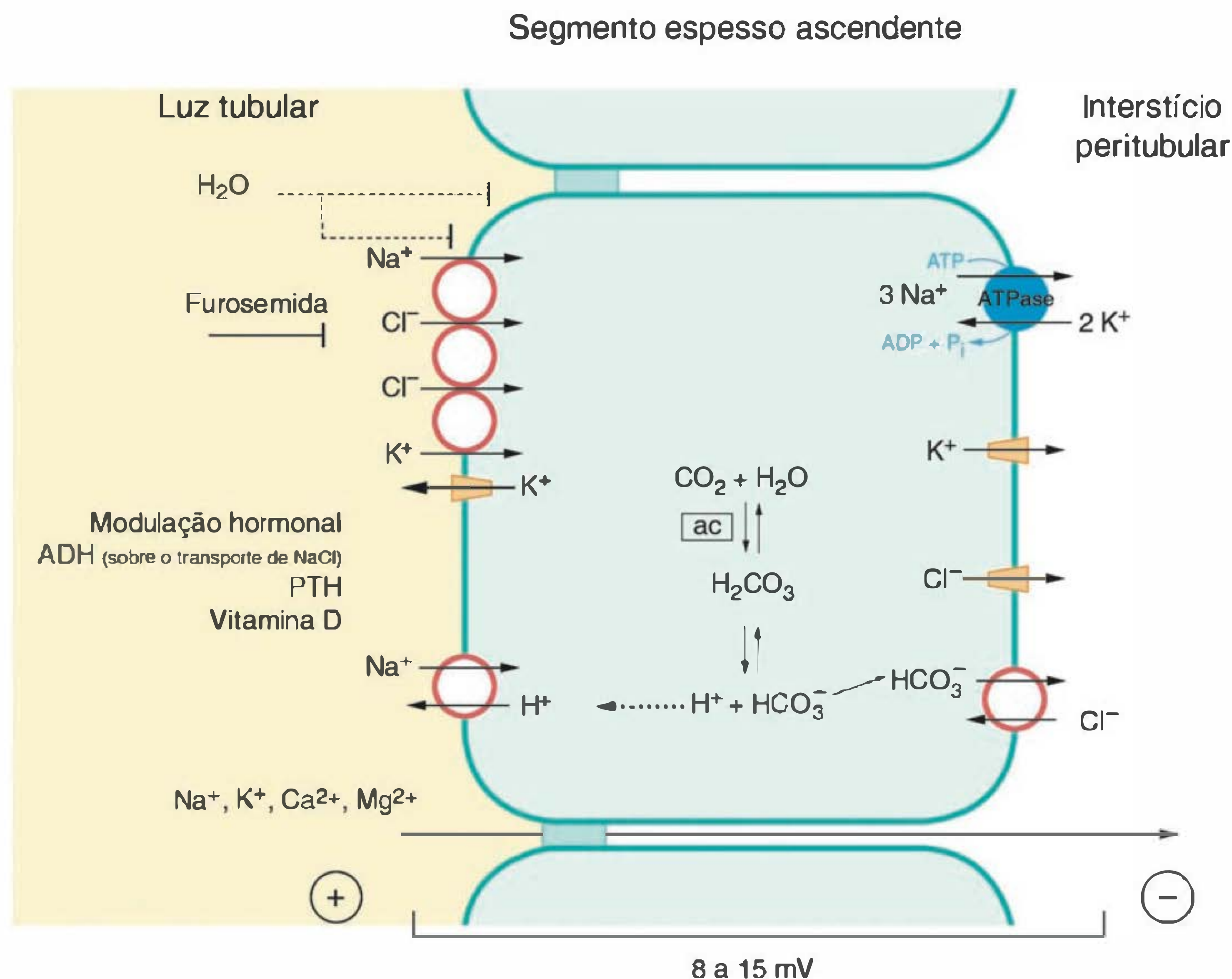


Fig. 38.20 Mecanismos de transporte iônico em segmento espesso ascendente. O segmento espesso reabsorve cerca de 25% de todo o Na⁺ filtrado e 10% do bicarbonato. É impermeável à água, de modo que é o responsável primário pela hipertonicidade do interstício medular, uma vez que transporta ativamente solutos para o interstício de forma desacoplada do transporte de água. Ver texto para a descrição dos mecanismos de transporte.

Na membrana basolateral das células do segmento espesso ascendente há $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPases. A densidade dessa enzima na membrana basolateral dessas células é elevada e compatível com as altas taxas de transporte transepitelial. Na membrana apical opera um sistema de co-transporte que carrega para o citossol, em um ciclo de operação, 1 Na^+ , 2 Cl^- e 1 K^+ (NKCC). Vê-se que não ocorre transporte de carga elétrica por esse transportador, pois são transportadas duas cargas positivas e duas cargas negativas. A diferença de potencial elétrico na membrana luminal não interfere, portanto, como força motriz do transporte. As forças que promovem os fluxos são os gradientes de concentração luz-célula para o Na^+ e para o Cl^- . Na membrana apical há ainda um canal para K^+ , pelo qual este flui do citossol para a luz (há recirculação do K^+), gerando potencial de membrana, célula negativa, praticamente igual ao potencial de equilíbrio do K^+ . Na membrana basolateral, canais para o cloreto da família dos ClC (*chloride channels*) permitem o efluxo de Cl^- em direção ao interstício. O fluxo resultante de cloreto pelo canal se dá no sentido citossol-interstício, movido pelo gradiente de potencial eletroquímico na membrana basolateral (embora a concentração citossólica seja menor do que a intersticial, a diferença de potencial elétrico na membrana basolateral, de cerca de -75 mV, é mais negativa do que o potencial de equilíbrio para o cloreto e, portanto, a força resultante para a transferência de cloreto tem o sentido citossol-interstício). O gradiente de potencial eletroquímico para o cloreto, nessa membrana, resulta do co-transporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ que eleva a concentração intracelular do ânion acima do valor esperado para uma distribuição de equilíbrio. A saída de cloreto através da membrana basolateral torna o potencial de membrana menos negativo. Enquanto a membrana apical tem potencial de -85 a -90 mV, a membrana basolateral tem potencial de -75 mV. A diferença de potencial transepitelial é de $+8$ a $+15$ mV, lúmen-positiva.

No ramo ascendente espesso, o hormônio antidiurético (ADH) estimula a reabsorção de NaCl, via AMP cíclico. A estimulação da reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso pelo ADH é perfeitamente compatível com a sua ação fisiológica, que é a concentração urinária, por aumento de reabsorção de água em coletor ($T_c^{\text{H}_2\text{O}}$). O hormônio age aumentando a permeabilidade à água do ducto coletor e estimulando a reabsorção de NaCl no ramo ascendente espesso, que é o processo primário na gênese da hipertonicidade medular.

O segmento espesso ascendente reabsorve cerca de 10% do potássio filtrado, tanto por via transcelular como paracelular. A voltagem transepitelial, lúmen-positiva, e a permeabilidade relativamente elevada da via paracelular, que é cátion-seletiva, permite que 50% do K^+ sejam reabsorvidos por via paracelular nesse segmento. O transporte transcelular de K^+ se faz pelo co-transportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. Embora parte do potássio que entra na célula por esse mecanismo recircule de volta para a luz, uma outra parte sai pela membrana basolateral, sendo esta última responsável por 50% da reabsorção de K^+ nesse segmento (Figura 38.20).

A diferença de potencial elétrico transepitelial constitui-se em força movente para a reabsorção de cátions (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}). Estes são transferidos pela via paracelular que, nesses segmentos, é caracteristicamente seletiva a cátions.

Os diuréticos de alça (furosemida e análogos, ácido etacrínico e mercuriais orgânicos) bloqueiam com elevada afinidade o co-transporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. Ao fazê-lo inibem o transporte transepitelial de NaCl. Como o co-transporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ ocorre apenas no ramo ascendente espesso, a ação desses diuréticos se restringe a este segmento do néfron. A maciça natriurese que se observa com esses diuréticos comprova a importância quantitativa desse segmento na reabsorção de NaCl. Por outro lado, o bloqueio da reabsorção de NaCl no segmento espesso anula o efeito unitário do sistema contracorrente, dissipando a hipertonicidade medular e, portanto, o gradiente osmótico para a reabsorção de água no ducto coletor. Como consequência, há aumento da diurese.

Além do co-transporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, existe também, na membrana apical das células do segmento espesso ascendente, uma razoável densidade de permutadores Na^+/H^+ , a mesma isoforma da proteína presente em membrana apical de túbulos proximais, o NHE3. Esse segmento tubular é responsável pela reabsorção de cerca de 10% de todo o bicarbonato filtrado. A reabsorção de HCO_3^- , como em túbulos proximais, se dá via secreção de H^+ . O HCO_3^- gerado na célula sai através da membrana basolateral por meio de contratransporte $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (Figura 38.20).

No segmento espesso ascendente há uma importante reabsorção de Ca^{2+} (25% da carga filtrada) tanto por via transcelular (50%) como por via paracelular (50%). A diferença de potencial transepitelial, lúmen-positivo, e a cátion-seletividade da via paracelular são responsáveis pela reabsorção significativa desse íon nesse segmento tubular. A reabsorção de cálcio no segmento espesso, assim como no distal e segmento de conexão que o sucedem, é estimulada por PTH. A vitamina D, agindo sobre a transcrição gênica, também aumenta a reabsorção de Ca^{2+} em néfron distal. Nos túbulos renais, a vitamina D aumenta as concentrações plasmáticas de proteínas que ligam cálcio e isso contribui para aumentar a reabsorção de Ca^{2+} por manter a concentração de Ca^{2+} livre no citossol em valores muito baixos.

A diferença de potencial, lúmen-positiva, é também a força responsável pela reabsorção de Mg^{2+} nesse segmento. O segmento espesso reabsorve 70% do Mg^{2+} filtrado, por via paracelular. Uma proteína específica de junções intercelulares, a claudina 16 ou paracelina 1, é necessária para a reabsorção de Mg^{2+} em segmento espesso ascendente. Essa proteína parece controlar a permeabilidade da via paracelular a Mg^{2+} nesse segmento. Aparentemente, em situações de depleção de Mg^{2+} , algum Mg^{2+} é reabsorvido por via transcelular por mecanismo ainda não conhecido.

TÚBULO CONTORCIDO DISTAL

As células dos túbulos contorcidos distais (TCD) são ricas em $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPases e reabsorvem cerca de 7% da carga filtrada de NaCl. Como o epitélio dos TCD é impermeável à água, a concentração de Na^+ no final do segmento pode cair a 35 mEq/L, contra 145 no início do túbulo proximal.

Em rins de rato, a diferença de potencial elétrico transepitelial é baixa no início do distal e aumenta progressivamente em módulo, atingindo entre -20 e -50 mV nos segmentos

finais, que, como já comentado, podem corresponder a segmentos de conexão ou a ductos coletores corticais.

Mecanismos celulares

A permeabilidade do túbulo distal a íons é baixa e, como consequência, a resistência elétrica transepitelial é elevada, se comparada aos segmentos mais proximais do néfron. A reabsorção de Na^+ no túbulo contorcido distal ocorre quase exclusivamente por via transcelular. A entrada de Na^+ na célula se faz por meio do co-transportador Na^+-Cl^- , que é uma proteína da mesma família do co-transportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ presente no ramo espesso ascendente da AH (Figura 38.21). O transportador Na^+-Cl^- do túbulo distal, no entanto, é independente de K^+ e não é sensível a furosemida e outros diuréticos de alça. É, sim, muito sensível a diuréticos tiazídicos. A extrusão do Na^+ na membrana basolateral se faz pela Na^+-K^+ ATPase. A saída de Cl^- da célula, no lado basolateral, se faz por canais para Cl^- , provavelmente similares aos presentes no segmento espesso ascendente (CIC).

Os túbulos distais reabsorvem 8% da carga filtrada de Ca^{2+} e essa reabsorção ocorre quase exclusivamente por via transcelular. O cálcio entra nas células através de canais para Ca^{2+} e é removido da célula através da membrana basolateral por contratransportadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ e por Ca^{2+} ATPases de membrana citoplasmática. O hormônio

da paratireóide e a vitamina D estimulam o transporte de cálcio nos túbulos contorcidos distais.

DUCTO COLETOR

Segmento de conexão

São poucos os dados fidedignos para esses segmentos, pois são curtos e de difícil dissecação para os experimentos de microperfusão *in vitro*. Os segmentos de conexão de rins de coelhos têm diferenças de potencial muito sensíveis à taxa de microperfusão: a fluxos elevados a diferença de

Quadro 38.1

Os diuréticos tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio, por estimularem seu transporte nos túbulos contorcidos distais. Aparentemente isso se deve à hiperpolarização celular, uma vez que o Cl^- , com a inibição do co-transportador Na^+-Cl^- existente em membrana apical, retorna para sua concentração de equilíbrio no meio intracelular, não havendo mais efluxo de cloreto através dos canais CIC em membrana basolateral. Como o Ca^{2+} entra na célula por canais para Ca^{2+} presentes em membrana apical (ECaC), a hiperpolarização induzida por tiazídicos favorece a reabsorção deste íon.

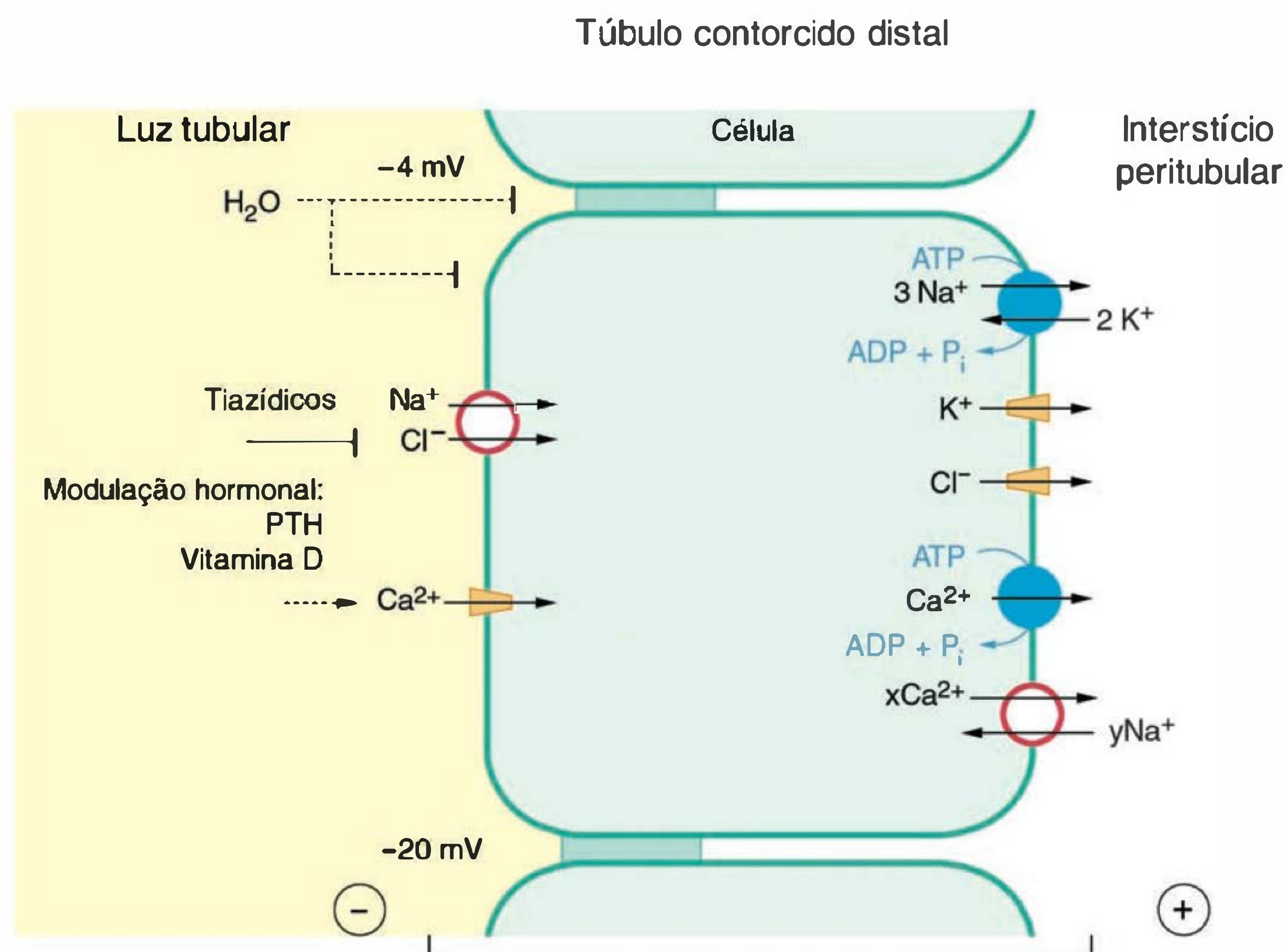


Fig. 38.21 Mecanismos de transporte iônico em túbulos contorcidos distais. Esse segmento tubular, pelo menos em sua porção inicial, é impermeável à água e não responde ao hormônio antidiurético. Funciona, portanto, a exemplo do segmento espesso, como segmento diluidor da urina. Cerca de 7% do Na^+ filtrado são reabsorvidos nesse segmento, por co-transporte com Cl^- , um mecanismo de transporte sensível aos diuréticos tiazídicos. Assim como o segmento espesso, esse segmento é responsivo a paratormônio (PTH) e vitamina D, que aumentam a reabsorção de Ca^{2+} .

potencial é de -5 mV, chegando a -30 mV quando as taxas de perfusão são baixas. No coelho esses segmentos são insensíveis ao hormônio antidiurético.

Ducto coletor cortical

Nesse segmento a diferença de potencial transepitelial pode variar entre -6 mV e -45 mV, conforme as taxas de transporte dos vários íons, que são fortemente moduladas por hormônios associados à homeostase do meio interno. O ducto coletor cortical (DCC) é constituído por dois tipos de células: **células principais**, relacionadas com reabsorção de Na^+ e secreção de K^+ , em taxas controladas pela aldosterona, e **células intercalares**, relacionadas com a homeostase ácido-básica. Dependendo do equilíbrio ácido-básico do meio interno, essas células podem secretar íons H^+ , acidificando a solução luminal, ou secretar bicarbonato, alcalinizando-a.

A permeabilidade desse segmento a íons é baixa. Na ausência do hormônio antidiurético a permeabilidade do epitélio à água é baixa e a reabsorção de Na^+ pode reduzir a concentração deste cátion a 15 mEq/L. Na presença do hormônio antidiurético há reabsorção de água e a solução luminal tende à isotonicidade com o interstício cortical, cuja tonicidade é igual à do plasma.

Mecanismos celulares

Na Figura 38.22 tem-se um esquema dos processos de transporte que ocorrem nas membranas de células principais e intercalares. Ambas as células têm bombas de Na^+-K^+ na membrana basolateral. Essas bombas mantêm as concentrações citossólicas de Na^+ em níveis baixos e a concentração de K^+ elevada. Na membrana luminal das células principais há canais para Na^+ , sensíveis à amilorida, e canais para K^+ , que podem ser bloqueados por Ba^{2+} . Os canais para Na^+ de epitélios (ENaC – *epithelial Na^+ channel*) são bem distintos dos canais para Na^+ sensíveis à voltagem, presentes em tecidos excitáveis. São formados de três subunidades homólogas, α , β e γ , cada uma delas com 2 segmentos transmembrana. O fluxo resultante de Na^+ se dá no sentido luz-célula, pois a concentração de Na^+ no compartimento celular é baixa e a célula é eletricamente negativa em relação ao compartimento luminal. O movimento do Na^+ despolariza a membrana luminal. Como a concentração intracelular de K^+ é elevada, o íon tende a se difundir para a luz, a favor de sua diferença de concentração. A diferença de potencial elétrico na membrana apical opõe-se à saída do K^+ . Se a DP apical é reduzida pelo influxo de Na^+ , o efluxo de K^+ será maior. Daí a relação entre a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ .

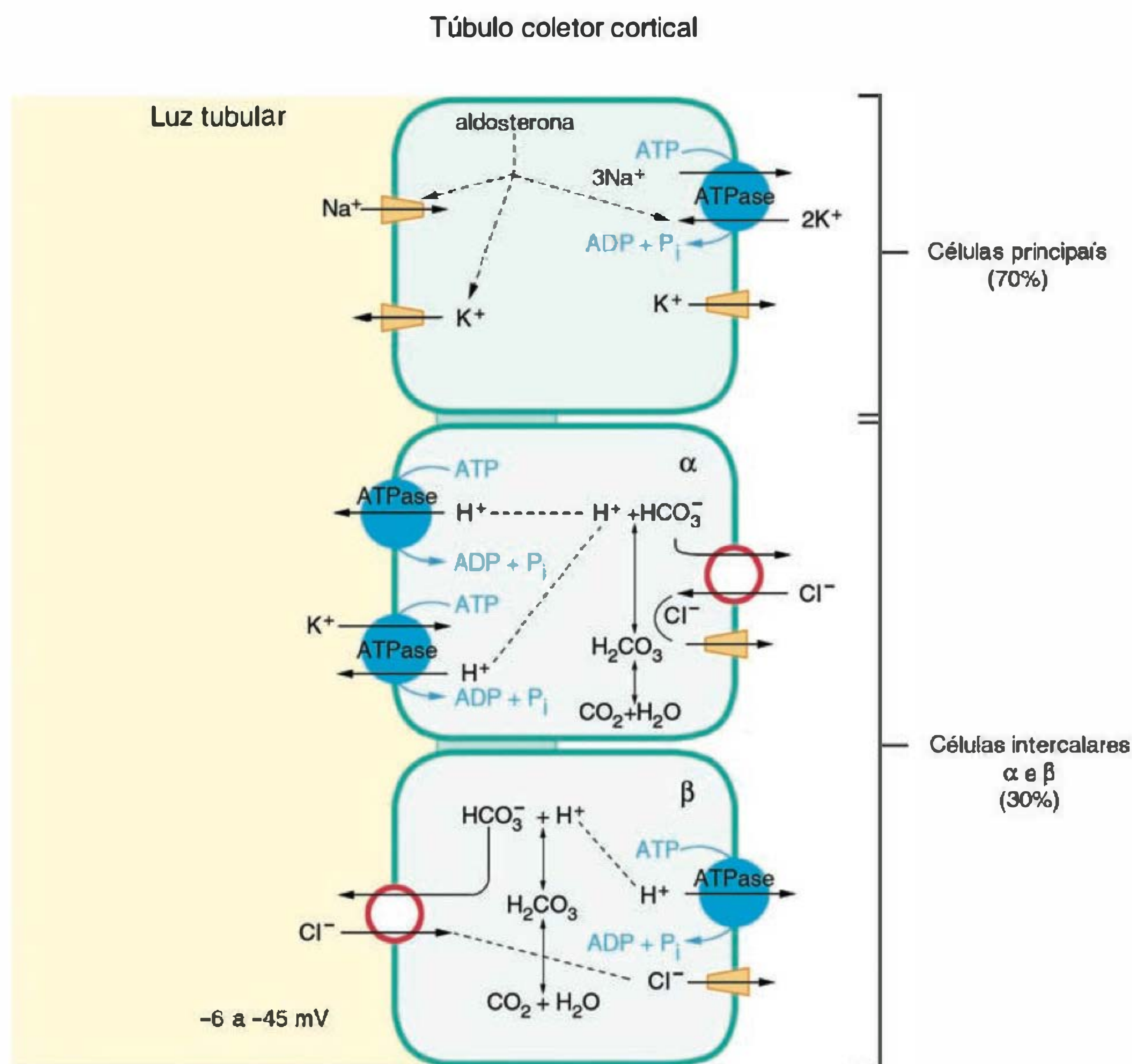


Fig. 38.22 Mecanismos de transporte iônico nos dois tipos de células presentes em ducto coletor cortical. Esse segmento tubular tem as características de um epitélio de alta resistência de via paracelular: (1) o influxo de Na^+ na célula (células principais) se faz por canais para Na^+ , e não por transporte acoplado, como ocorre em todos os demais segmentos anteriores; (2) tem permeabilidade à água condicionada à presença de hormônio antidiurético. Os demais segmentos ou são constitutivamente permeáveis ou constitutivamente impermeáveis à água. Ver texto para a descrição dos mecanismos de transporte existentes nesse segmento.

Existem, no ducto coletor, dois tipos de **células intercalares**: as células intercalares tipo α , que secretam H^+ , e as células intercalares tipo β , que secretam bicarbonato (Figura 38.22). As células intercalares α secretam H^+ através de uma H^+ ATPase, eletrogênica, presente na membrana luminal. Essas células são ricas em anidrase carbônica, enzima que catalisa a hidratação do CO_2 intracelular (ou a reação de OH^- e CO_2), favorecendo a formação de ácido carbônico que se dissocia em H^+ e HCO_3^- , ou a reação de OH^- (proveniente da H_2O) com CO_2 , que igualmente resulta em H^+ e HCO_3^- . A concentração intracelular de HCO_3^- se mantém constante pela saída de HCO_3^- através do contratransporte HCO_3^-/Cl^- presente na membrana basolateral. O Cl^- que entra na célula recircula, através de um canal para cloreto presente em membrana basolateral, de volta ao interstício. A secreção eletrogênica de H^+ por essas células é evidenciada quando se inibem com amilorida os canais para Na^+ , presentes em células principais. Nessas circunstâncias, surge uma diferença de potencial transepitelial lúmen-positiva, que desaparece com o uso de inibidores da anidrase carbônica.

Nas células intercalares β , o co-transporte HCO_3^-/Cl^- está inserido na membrana luminal e a H^+ ATPase está inserida na membrana basolateral. A proporção de células α e β , que irá determinar a existência de fluxo resultante de ácidos ou bases para a luz tubular, depende da espécie animal considerada e do estado ácido-básico do animal. Nos estados de alcalose o número de células intercalares β tende a aumentar. Não se sabe se são as mesmas células

secretoras de H^+ que trocam o endereçamento dos transportadores para as membranas luminal e basolateral ou se são células "dormentes", com inserção definida e imutável dos transportadores nas membranas, que são ativadas pela alcalose.

Os segmentos túbulo coletor inicial, túbulo coletor cortical e ducto coletor medular reabsorvem K^+ em situações em que há depleção de K^+ . A reabsorção de potássio é transcelular e é mediada por células intercalares tipo α . O processo envolve captação ativa de K^+ em membrana apical, através de uma bomba H^+-K^+ ATPase similar à encontrada em mucosa gástrica, e saída passiva de K^+ em membrana basolateral através de canais para K^+ .

Controle hormonal

No ducto coletor as taxas de reabsorção de Na^+ e de secreção de K^+ são moduladas pelos mineralocorticóides. A aldosterona, por indução de síntese protéica específica, aumenta a densidade dos canais para Na^+ e K^+ da membrana luminal, a densidade de bombas de Na^+-K^+ e intensifica o metabolismo energético. Os mineralocorticóides potencializam a ação do hormônio antidiurético.

O hormônio antidiurético (ADH), ou arginina-vasopressina (AVP), aumenta a permeabilidade à água no epitélio do ducto coletor. Sua ação é mediada por AMP cíclico e induz a incorporação, na membrana apical das células principais, de canais para água previamente seqüestrados em vesículas intracelulares (Figura 38.23). Esses canais para água são aquaporinas tipo 2, que são responsivas a ADH.

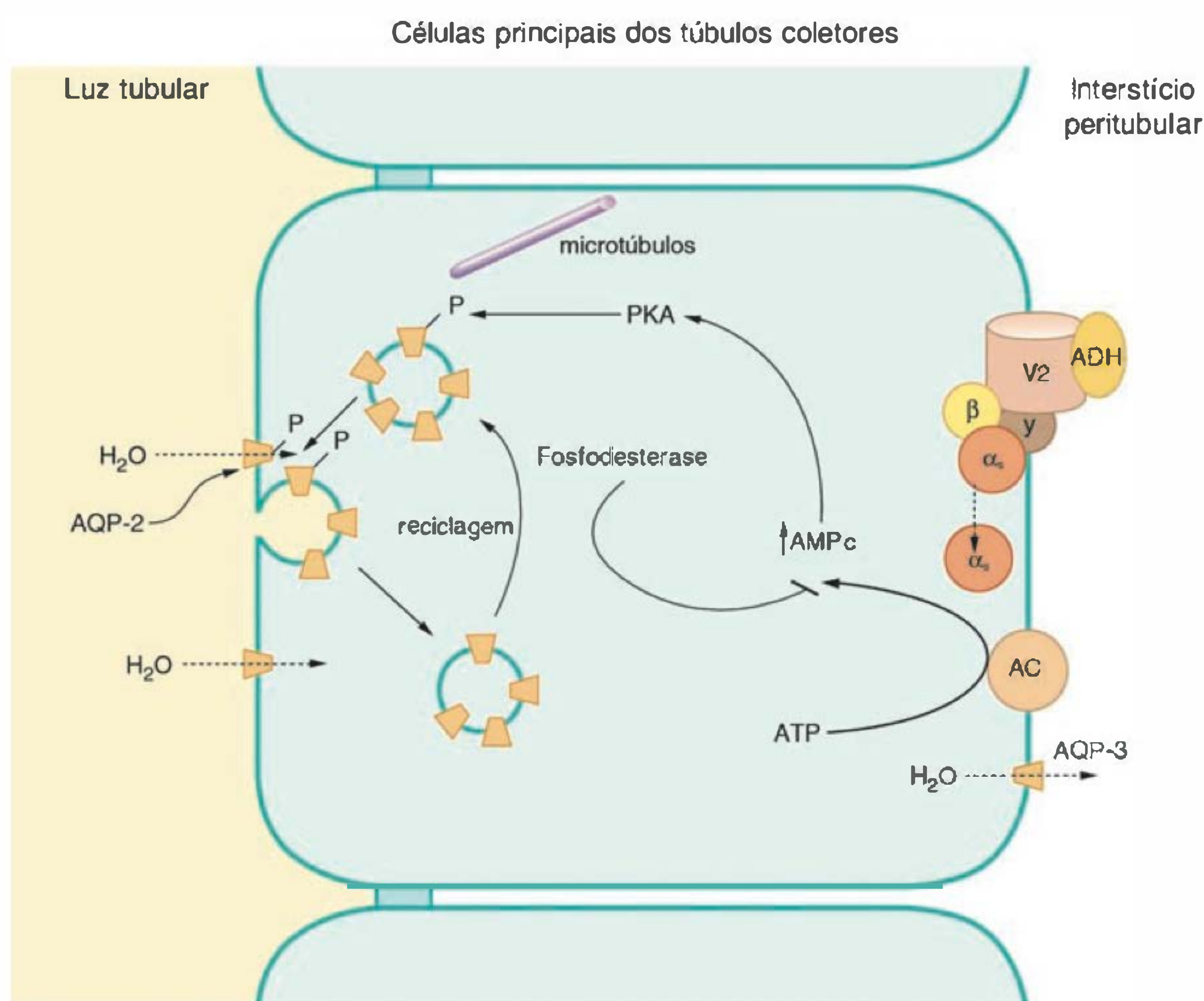


Fig. 38.23 Efeito do hormônio antidiurético (ADH) ou arginina-vasopressina (AVP) em células principais de ductos coletores. ADH provoca a inserção de canais para água em membrana apical, aquaporina-2 (AQP-2), tornando o segmento permeável à água. A membrana basolateral é constitutivamente permeável à água, que flui através de canais aquaporina tipo 3 (AQP-3). V2, receptor tipo 2 para vasopressina ou ADH; AC, adenilato ciclase; PKA, proteína quinase A.

Na membrana basolateral das células principais estão presentes aquaporinas tipo 3.

Inibidores do transporte

O cloreto de bário bloqueia os canais para K^+ da membrana luminal das células principais, reduzindo a secreção deste íon. Tal bloqueador tem sido útil na investigação, mas não tem aplicação clínica. Do ponto de vista clínico, a amilorida é uma droga interessante. Ela bloqueia, com elevada especificidade, os canais para Na^+ . A amilorida tem, no entanto, um efeito natriurético que não é expressivo, pois esses segmentos do néfron reabsorvem uma fração pequena da carga filtrada de $NaCl$. O efeito da amilorida de maior interesse clínico é o de reduzir a excreção urinária de K^+ . Como se explicou antes, a secreção de K^+ segue a reabsorção de Na^+ . Bloqueando-se esta, reduz-se aquela.

DUCTO COLETOR MEDULAR

O epitélio que forma o ducto medular interno é constituído por um único tipo de célula, que reabsorve $NaCl$. Na ausência de reabsorção de água, a concentração luminal de Na^+ pode ser reduzida até 10 mEq/L. Esse segmento reabsorve cerca de 3% da carga filtrada de $NaCl$. Como consequência do transporte de Na^+ estabelece-se uma diferença de potencial elétrico transepitelial, com luz negativa, que pode atingir -35 mV.

Os mecanismos de transporte na membrana celular do coletor medular são mal conhecidos. Sabe-se que na membrana luminal há um canal para cátions que não distingue Na^+ de K^+ . Este canal é bloqueado pela amilorida. Recentemente, verificou-se que esse canal é bloqueado na presença do fator natriurético atrial. A ação inibitória é mediada por GMP cíclico. O bloqueio do canal leva à inibição da reabsorção de $NaCl$ e seria um dos mecanismos pelos quais o fator induz natriurese.

Os mineralocorticóides estimulam a reabsorção de Na^+ no ducto coletor da medula interna. A permeabilidade à água desse segmento é modulada pelo hormônio antidiurético.

TRANSPORTE DE URÉIA EM NÉFRON DISTAL – RECICLAGEM DA URÉIA

Os segmentos espesso ascendente, túbulo contorcido distal, túbulos coletores inicial e cortical e ducto coletor medular externo são praticamente impermeáveis à uréia. A reabsorção de água, controlada por ADH em túbulos e ductos coletores, resulta em aumento da concentração luminal de uréia, que atinge níveis bem elevados em coletor medular interno. O ducto coletor medular interno reabsorve uréia por via transcelular, utilizando um mecanismo pouco usual que compreende difusão facilitada tanto em membrana apical como em membrana basolateral (Figura 38.25). Na

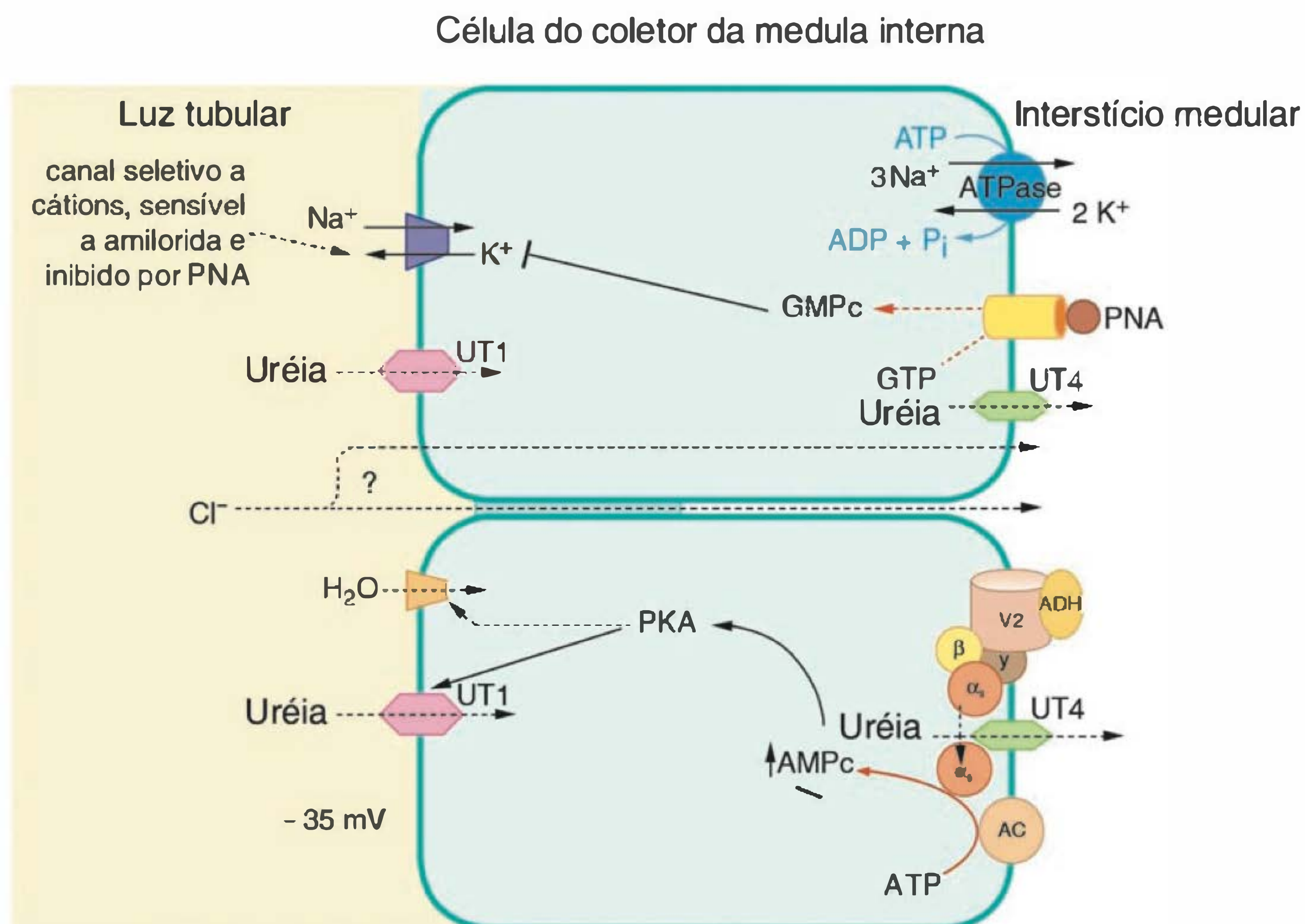
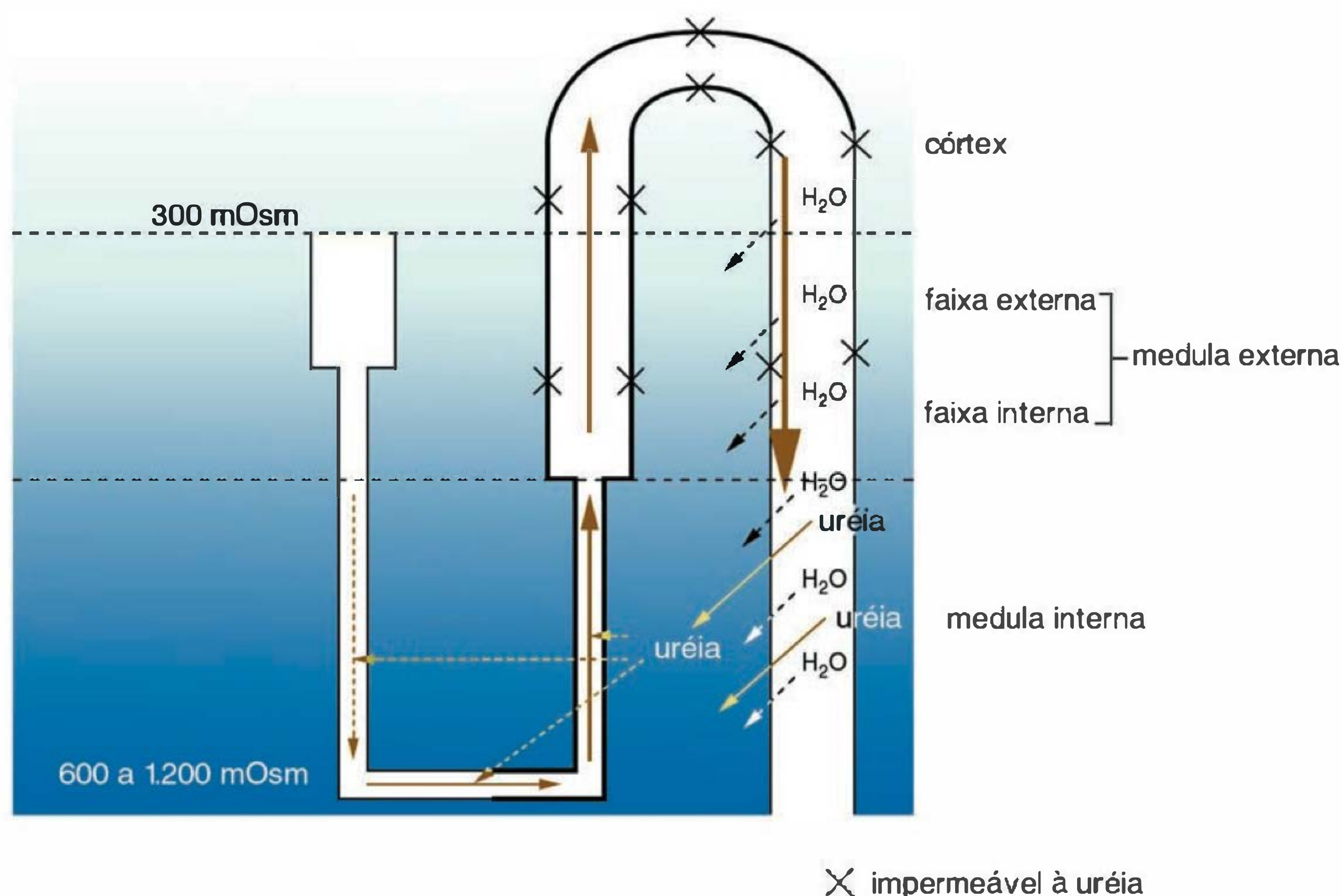


Fig. 38.24 Mecanismos de transporte em ducto coletor medular. Esse segmento é responsivo a ADH que aumenta a permeabilidade à água por inserção de AQP-2 em membrana apical e aumenta a permeabilidade à uréia por ativação de transportadores de uréia tipo 1 (UT1). Uréia atravessa a membrana basolateral por transportadores tipo 4 (UT4) que não são modulados por ADH. Em membrana apical há um canal cátion-seletivo, pelo qual há reabsorção de Na^+ , sensível à amilorida e responsivo ao peptídeo natriurético atrial (PNA), que o inibe, aumentando a excreção urinária de Na^+ e água.



✕ impermeável à uréia

Fig. 38.25 Ciclo da uréia. Em segmentos finos descendentes há secreção de uréia. O segmento espesso, o túbulo contorcido distal e os ductos coletores cortical e medular externo são impermeáveis à uréia. Na presença de ADH, água é reabsorvida ao longo dos ductos coletores cortical e medular externo. Isso concentra muito a uréia no fluido luminal. Assim, em coletor medular interno há gradiente de concentração favorável à reabsorção de uréia, que é também facilitada por ADH. Essa reciclagem de uréia é essencial para manter a elevada osmolalidade da medula interna, onde cerca de 50% dos osmóis correspondem a NaCl e 50% a uréia.

membrana luminal está presente o transportador de uréia UT1 e na membrana basolateral o UT4. O ADH estimula UT1, mas não UT4. Essa estimulação é dependente de fosforilação por proteína quinase A (PKA).

LEITURA ADICIONAL

1. Aronson PS. Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule. *Cell Biochem Biophys* 2002; 36(2-3):147-53. Review.
2. Giebisch G, Windhager E. The urinary system. In: Boron WF, Boulpaep EL. (eds.) *Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders-Elsevier Science, 2003.
3. Greger R. Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 2000 Jan; 319(1):51-62. Review.
4. Meneton P, Loffing J, Warnock DG. Sodium and potassium handling by the aldosterone-sensitive distal nephron: the pivotal role of the distal and connecting tubule. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Oct; 287(4):F593-601. Review.
5. Wright EM. Renal Na(+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001 Jan; 280(1):F10-8. Review.

BALANÇO RENAL DE SÓDIO E POTÁSSIO

Antonio Carlos Seguro

Balanço de sódio

Alça de Henle

Túbulo contorcido distal

Ducto coletor

Regulação do balanço de sódio

Balanço de potássio

Diuréticos e homeostasia do potássio

Balanço interno do potássio

BALANÇO DE SÓDIO

O homem normalmente ingere cerca de 150 mEq de sódio por dia e excreta praticamente a mesma quantidade pela urina (apenas 5 mEq são perdidos por sudorese), portanto, quem mantém o balanço zero de sódio são os rins.

Se subitamente diminuirmos a ingestão de sódio para 20 mEq/dia, os rins normais vão aumentar a reabsorção do mesmo até atingir uma excreção de 20 mEq/dia, entretanto, serão necessários alguns dias (4 a 6 dias) para que tal ocorra. Durante este período estaremos excretando mais sódio do que ingerimos, fazendo com que fiquemos em balanço negativo de sódio e água no líquido extracelular, com discreta perda de peso corpóreo (cerca de 500 gramas a 1 quilo), como pode ser visto na Figura 39.1.

Ao contrário, se estivermos em balanço de sódio, ingerindo 20 mEq e se aumentarmos para 150 mEq/dia, os rins normais aumentarão a excreção urinária de sódio para 150 mEq/dia ao longo de alguns dias e durante este período estaremos ingerindo mais sódio e água do que excretamos, entrando em balanço positivo de sódio. Ao fim desses dias, quando novamente em balanço zero, teremos ganho de 0,5 a 1 quilo de peso corpóreo (Figura 39.1).

Em situação patológica na qual os rins retêm sódio, como na insuficiência cardíaca ou na cirrose, se um paciente estiver com baixa ingestão de sódio (20 mEq/dia) e aumentá-la para 150 mEq/dia, os rins aumentarão a excreção urinária de sódio até o balanço zero, entretanto, serão necessários vários dias para que isso ocorra. Durante todo este período a reten-

ção de sódio e água será muito maior do que nas condições normais, o paciente ganhará muito mais peso, por exemplo, cerca de 10 kg. Provavelmente não atingirá o balanço, pois complicações como edema agudo de pulmão podem ocorrer, tornando necessária a prescrição de diuréticos.

Por outro lado, um paciente com uma nefropatia perdutora de sal, se colocado em uma dieta pobre em sódio, até o rim atingir o balanço (o que levará muitos dias) terá uma perda urinária de sódio maior do que o ganho, com consequente contração de volume extracelular e hipotensão. Esta situação pode ser revertida terapêuticamente por meio da expansão de volume com soro fisiológico.

Os rins filtram cerca de 24.000 mEq de sódio por dia (170 L/dia de filtrado glomerular multiplicado pela concentração normal de sódio no plasma de 140 mEq/L). Mais de 99% desta carga filtrada é reabsorvida ao longo do néfron, de tal forma que apenas 150 mEq são excretados na urina em 24 horas.

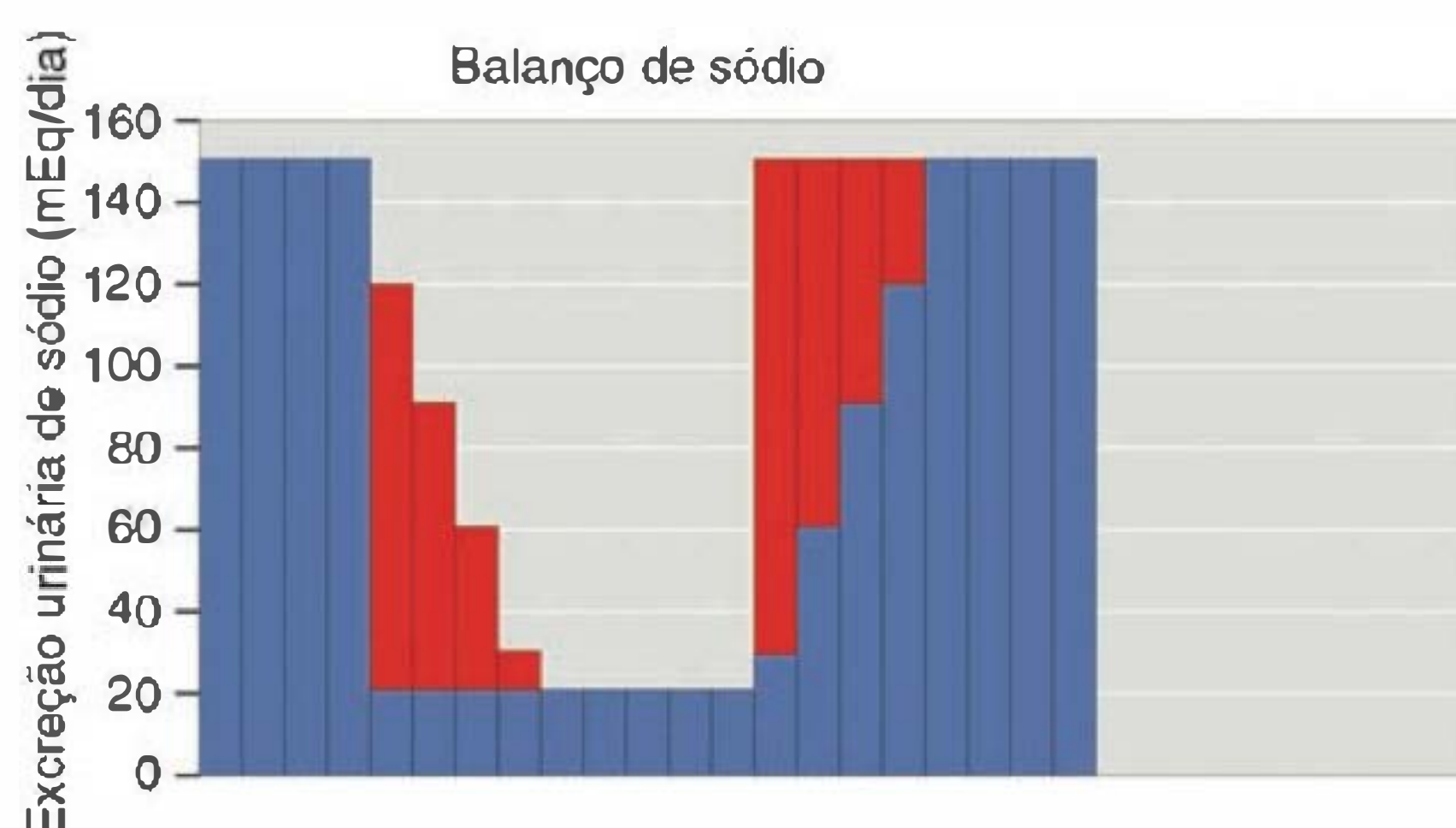


Fig. 39.1 As 4 barras iniciais em azul mostram uma situação de balanço zero de sódio; a seguir a ingestão é diminuída para 20 mEq/dia, a excreção urinária cai ao longo de quatro dias e durante este período ocorre um balanço negativo de sódio representado pelas barras vermelhas. Quando a ingestão é aumentada de 20 para 150 mEq/dia (porção direita da figura) durante quatro dias, a excreção urinária vai aumentando progressivamente até 150 mEq/dia, havendo um balanço positivo de sódio (barras vermelhas).

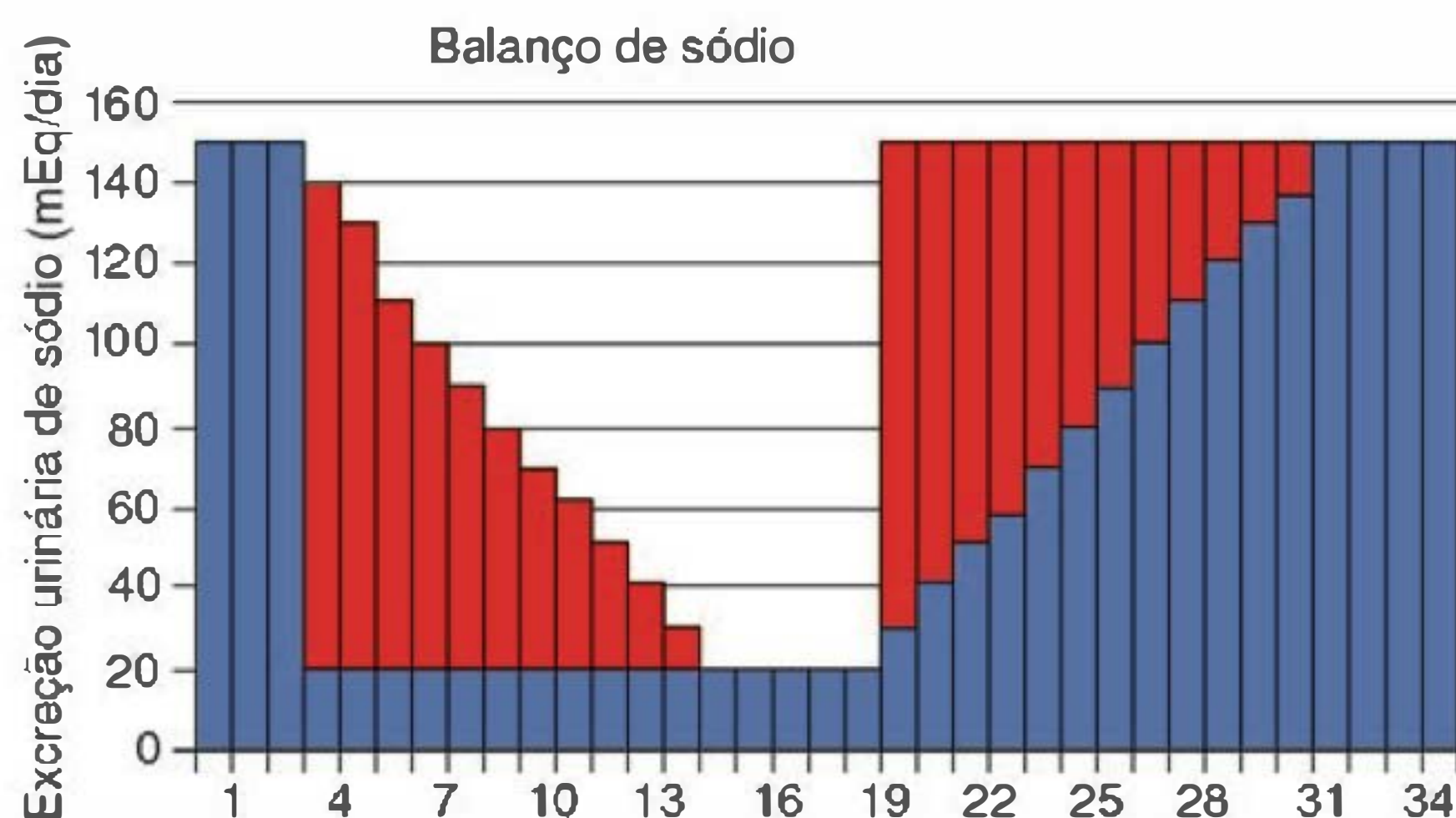


Fig. 39.2 Na porção esquerda da figura está representada uma situação em que o rim perde sódio. Se a ingestão de sódio for reduzida de 150 mEq para 20 mEq/dia, serão necessários vários dias para que a excreção urinária atinja o valor de 20 mEq/dia; durante este período, representado pelas barras vermelhas, ocorreu um balanço negativo de sódio. Na porção direita da figura está representado um rim que retém sódio. Se a ingestão de sódio aumentar de 20 para 150 mEq/dia, serão necessários vários dias para que o rim excrete 150 mEq/dia, ocorrendo um balanço positivo (barras vermelhas) deste íon.

Cerca de 67% do sódio filtrado é reabsorvido pelo túbulo proximal, 20 a 25% pela porção espessa da alça de Henle, 5% no túbulo distal e 3% no túbulo coletor.

O túbulo proximal, segmento que segue imediatamente o glomérulo, é responsável pela reabsorção da maior parte das substâncias que são filtradas pelo glomérulo. Por isso, este segmento do néfron desempenha papel importante no controle da eliminação de diversas substâncias.

O túbulo proximal é constituído por três segmentos. Os dois primeiros, que são denominados S_1 e S_2 , correspon-

dem à parte contorcida do túbulo e a eles se segue uma porção retificadora, S_3 , conhecida também como *pars recta*. A maior parte da água, sódio e cloro, filtrados pelo glomérulo (60% a 70% da carga filtrada) é reabsorvida pelo túbulo proximal (Figura 39.3).

A análise da composição química do fluido obtido do túbulo proximal mostra que a concentração de Na^+ permanece idêntica à do plasma (~ 140 mEq/L), assim como a osmolaridade. Esses dados indicam, então, que a reabsorção do Na^+ nesta região do néfron é acompanhada pela mesma proporção de água, portanto, uma reabsorção isotônica.

A entrada do Na^+ pela membrana apical das células do túbulo proximal ocorre através de mecanismos passivos, a favor de um gradiente eletroquímico gerado pelas Na^+-K^+ ATPases presentes na membrana basolateral. Na verdade, esses mecanismos são secundariamente ativos, pois utilizam a energia liberada pela quebra do ATP. A entrada de sódio na célula se faz através de dois mecanismos:

1. Co-transporte que pode ser com glicose, com fosfato inorgânico, com aminoácidos, com sulfatos ou então com outros ácidos orgânicos (Figura 39.4). Este sistema ocorre principalmente nos segmentos S_1 e S_2 e é através de um processo de difusão facilitada que essas substâncias saem passivamente da célula pela membrana basolateral;
2. Trocador Na^+-H^+ . Através da quebra da molécula da água, o íon H^+ é liberado e secretado para a luz tubular através de uma troca com o Na^+ . A hidroxila, por sua vez, na presença da anidrase carbônica, reage com o CO_2 formando o HCO_3^- , que sai da célula pela membrana basolateral por um co-transporte ligado ao Na^+ na proporção de 1 cátion para 3 ânions (Figura 39.4).

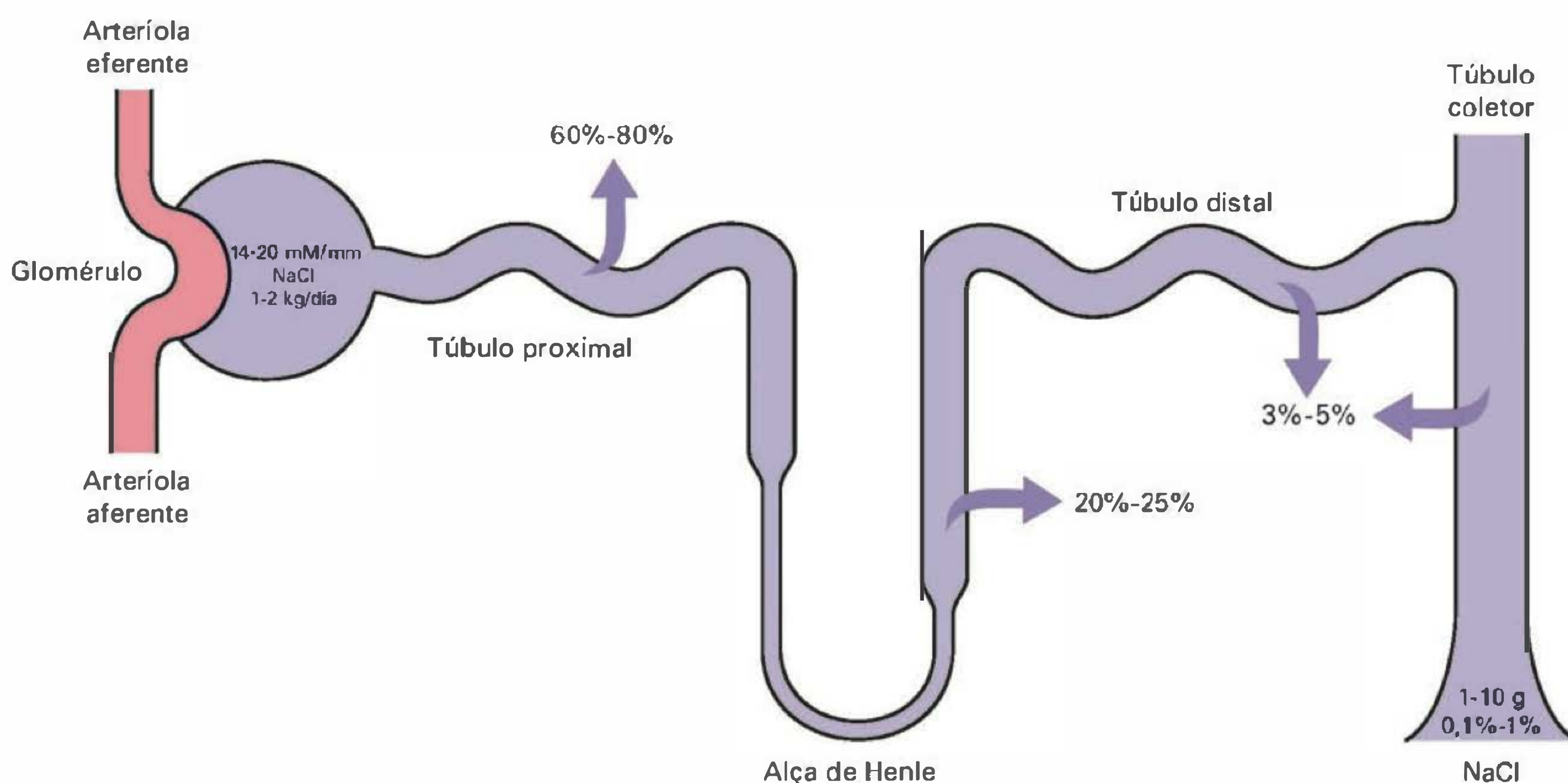


Fig. 39.3 Filtração glomerular e reabsorção tubular de NaCl ao longo do néfron. Observe que apenas 0,1% da carga filtrada de NaCl é eliminado na urina.

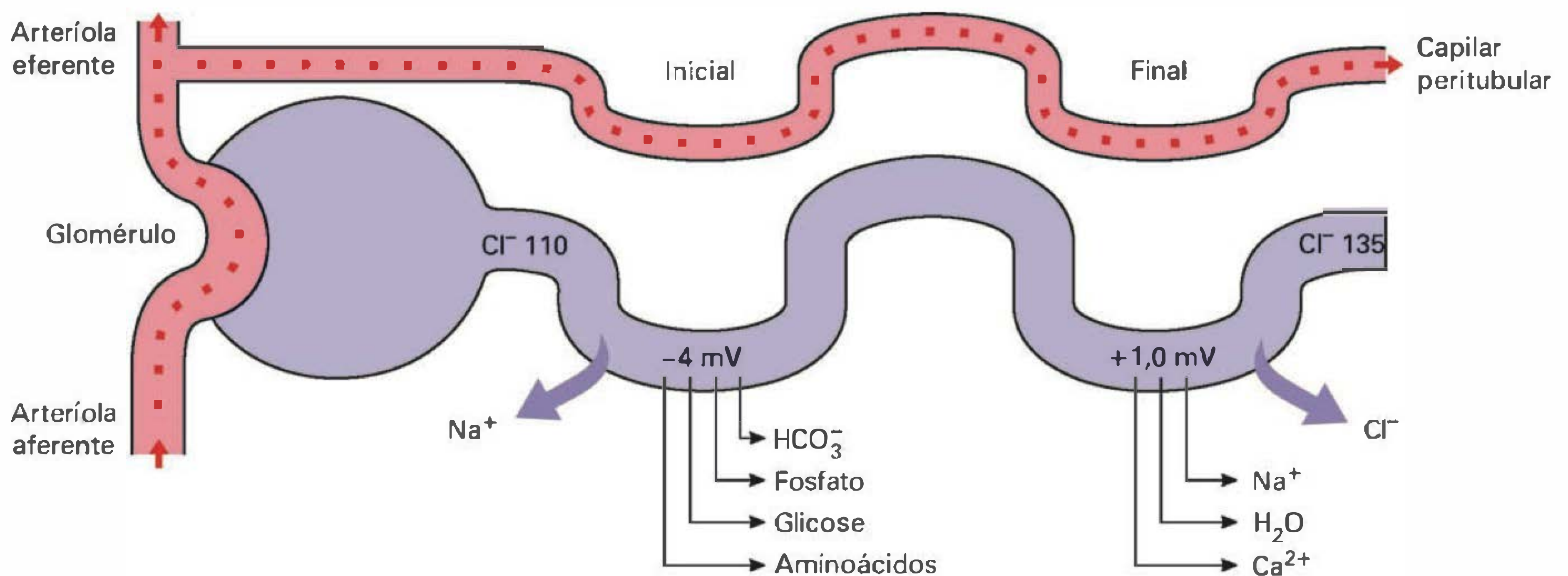


Fig. 39.4 No segmento inicial do túbulo proximal, a DP da luz tubular é de -4 mV, o sódio é reabsorvido preferencialmente com bicarbonato, fosfato, glicose e aminoácidos. A concentração de cloretos na luz aumenta progressivamente e na porção final, onde a DP é de $+1$ mV, o sódio é reabsorvido com cloreto.

No início do túbulo proximal, a DP entre a luz tubular e o espaço peritubular é da ordem de -2 a -4 mV, lúmen-negativo (Figura 39.4). Esses dados sugerem que a reabsorção de Na^+ se faz contra gradiente elétrico. A retirada de cargas positivas do lúmen, em grande parte devido à ação das ATPases na face basolateral, é responsável pela manutenção dessa polaridade da DP transtubular, com lúmen-negativo. Entretanto, nos segmentos finais do túbulo proximal, onde praticamente toda a glicose, o fosfato e os aminoácidos foram reabsorvidos, a diferença de potencial transtubular passa a ser de $+1$ a $+2$ mV, lúmen-positivo (Figura 39.4). Isto é explicado pela difusão de íons cloreto, cuja concentração aumenta progressivamente ao longo do túbulo proximal. No início do túbulo proximal, a reabsorção de sódio é preferencialmente acompanhada pela reabsorção do bicarbonato. Dessa maneira, a concentração de cloreto na luz tubular aumenta progressivamente ao longo desse túbulo, atingindo a concentração de 135 mEq/L no segmento S_3 , valor este superior ao do plasma e ao do espaço peritubular, que é de 105 a 110 mEq/L, como está ilustrado na Figura 39.4.

A reabsorção de cloreto se faz tanto pela via paracelular quanto pela transcelular. Neste último caso, o cloreto entra pela membrana apical através de um trocador de Cl^- acoplado a outro ânion e, através de gradiente eletroquímico favorável, o cloreto se difunde pela membrana basolateral da célula. Em consequência à difusão passiva dos íons Cl^- , o gradiente elétrico é gerado com lúmen-positivo, favorecendo, portanto, a reabsorção passiva de cátions como Na^+ , K^+ e Ca^{2+} neste segmento do néfron.

O transporte de água através do túbulo proximal se faz tanto pela via transcelular quanto paracelular devido ao gradiente de pressão osmótica existente entre o fluido tubular e o espaço peritubular. Apesar do baixo gradiente osmótico, de 2 a 5 mOsm/kg de H_2O , ele é suficiente para induzir a reabsorção da água, uma vez que as membranas apical, basolateral e complexo juncional das células do túbulo proximal são muito permeáveis a H_2O . Por isso,

como já foi referido anteriormente, este epitélio é considerado como de vazamento (*leaky*).

Nas porções iniciais do túbulo proximal essa ligeira hipertonicidade do fluido peritubular em relação ao lúmen é induzida pela reabsorção de Na^+ acoplada ao HCO_3^- ou ao co-transporte com outros solutos como a glicose. Na metade final deste túbulo, embora a concentração luminal de Cl^- (~ 135 mEq/L) seja maior que a do espaço peritubular, a reabsorção da água também é feita por osmose, uma vez que sódio, bicarbonato e outros solutos que foram reabsorvidos na porção inicial geram um gradiente osmótico maior que aquele gerado pelo Cl^- .

A intensa reabsorção de Na^+ e água ao longo do túbulo contornado proximal forma o gradiente químico que favorece a reabsorção passiva de outras substâncias permeáveis a esse epitélio, como a uréia, o ácido úrico e os íons K^+ e Cl^- . Dessa maneira, a diminuição na reabsorção proximal de Na^+ acarreta também diminuição da reabsorção desses outros solutos. O transporte de Ca^{2+} e Mg^{2+} é modulado por fatores hormonais, mas existem evidências de que também esteja relacionado com o transporte ativo de Na^+ . O fosfato também é intensamente reabsorvido, principalmente nas porções iniciais do túbulo contornado proximal. Este transporte diminui com a redução na quantidade de Na^+ reabsorvida e com o aumento da concentração de paratormônio através do estímulo da adenilato ciclase.

Ainda em relação ao transporte de Na^+ no túbulo proximal, é importante descrever a teoria do **balanço glomérulo-tubular**. Verifica-se que, frente a variações fisiológicas da filtração glomerular, ocorrem alterações paralelas da reabsorção de Na^+ no túbulo proximal, de modo que permanece constante a quantidade do íon reabsorvido em relação a sua carga filtrada, ou seja, a **fração de reabsorção de Na^+** mantém-se inalterada. O balanço glomérulo-tubular é decorrente, pelo menos em grande parte, das variações da concentração de proteínas nos capilares, **pressão oncótica**, que ocorrem durante as alterações da filtração glomerular, como mostrado na Figura 39.5. Quanto à finalidade da exis-

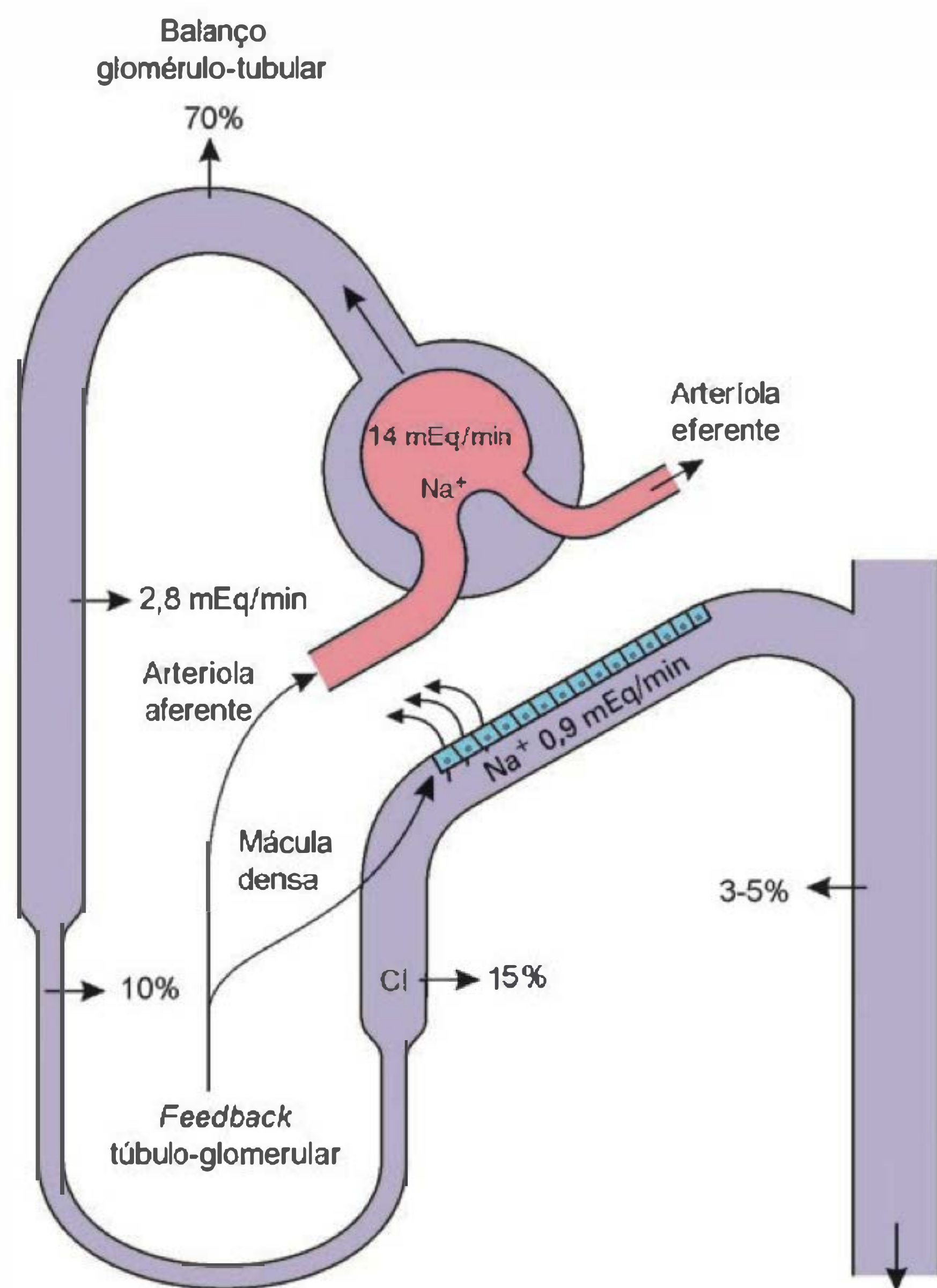


Fig. 39.5 Mecanismos que impedem a perda de NaCl: balanço glomérulo-tubular e *feedback* túbulo-glomerular.

tência do balanço glomérulo-tubular, acredita-se que esse processo, juntamente com o *feedback* túbulo-glomerular, que será descrito adiante, constituem os dois mecanismos pelos quais o rim impede a perda de sódio durante variações fisiológicas da carga filtrada deste íon devido a alterações da filtração glomerular.

A *pars recta* ou segmento S_3 do túbulo proximal se inicia no córtex renal a partir da última alça da parte contorcida e se dirige em linha reta para a medula, terminando na medula externa. Na microscopia óptica, as células desse segmento são semelhantes às da parte contorcida. Entretanto, os estudos de microscopia eletrônica revelam que a *pars recta* é constituída por células epiteliais retangulares com grande quantidade de mitocôndrias junto à membrana peritubular, mas com menor número de invaginações na membrana basolateral.

Na *pars recta*, a reabsorção de sódio também se faz à custa da geração de gradiente eletroquímico induzido pelas $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPases presentes na membrana basolateral. O gradiente elétrico e químico criado pelo transporte de Na^+ é que determina a reabsorção passiva de Cl^- , cuja concentração é elevada nesse segmento. A reabsorção de Na^+ também é do tipo isotônico, pois a mesma quantidade de água acompanha este cátion (Figura 39.6).

Apesar de a *pars recta* dos néfrons superficiais possuir um comprimento de 5 mm, a quantidade reabsorvida de

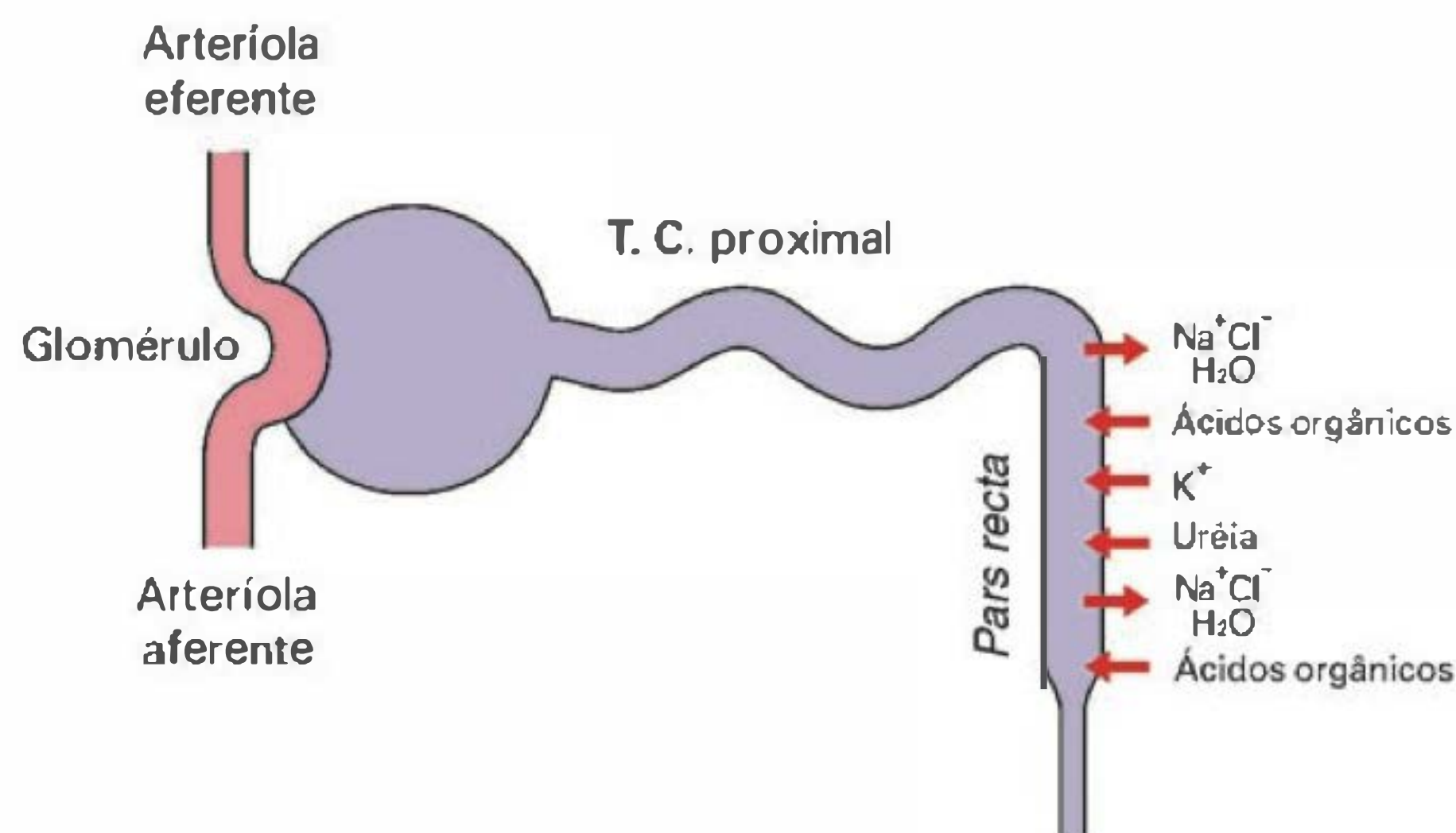


Fig. 39.6 Processos de reabsorção e secreção na *pars recta* do túbulo proximal.

Na^+ , Cl^- e água é apenas em torno de 5 a 10% da carga filtrada e, portanto, significativamente menor do que nas porções contorcidas.

Entretanto, analisando a capacidade de secreção de ácidos orgânicos, verifica-se que a *pars recta* tem maior capacidade em secretar ácido úrico, para-amino-hipurato e outros ácidos que os segmentos S_1 e S_2 . O transporte desses ácidos orgânicos é mediado por carregadores e, portanto, por mecanismo saturável. Do ponto de vista clínico e farmacológico, a alta capacidade do segmento S_3 em secretar ácidos orgânicos constitui uma via importante de excreção de muitos medicamentos como aspirina, antibióticos e diuréticos.

Uma outra função importante atribuída ao segmento S_3 é a sua capacidade de secretar K^+ e uréia. Portanto, a *pars recta* participa dos mecanismos de concentração urinária como elemento integrante no sistema de contracorrente.

Alça de Henle

A alça de Henle é dividida em **porção fina descendente**, **porção fina ascendente**, **porção espessa ascendente medular** e **porção espessa ascendente cortical**.

A porção fina descendente é altamente permeável à água e pouco permeável a solutos. Aproximadamente 20% da água filtrada é reabsorvida nesse segmento. A diferença de potencial transtubular é próxima a zero com lúmen-negativo (-2 a -4 mV).

O segmento que se segue à porção fina descendente da alça de Henle é a curvatura. Esta porção do néfron é muito utilizada pelos micropuncionadores para o estudo da função dos néfrons justamedulares.

A porção fina ascendente da alça de Henle caracteriza-se por ser impermeável à água mas permeável a Cl^- e a Na^+ , que são reabsorvidos por um processo passivo na sua maior parte.

A porção espessa ascendente da alça de Henle que também é impermeável à água é responsável pela reabsorção de 25% da carga filtrada de sódio. A $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase presente na membrana basolateral gera um gradiente eletroquímico que favorece a entrada do Na^+ pela membrana apical através de um co-transporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}$ (Figura 39.7).

Quadro 39.1 Diuréticos de ação proximal

Acetazolamida e Manitol

Em troca pelo sódio reabsorvido no túbulo proximal através do contratransporte Na-H , o H^+ reage na luz tubular com o bicarbonato filtrado, formando ácido carbônico na presença de anidrase carbônica. O H_2CO_3 se dissocia em CO_2 e H_2O . A **acetazolamida** inibe a anidrase carbônica, levando a uma diminuição da reabsorção de sódio e bicarbonato. É um diurético fraco e diminui apenas uma parte do sódio reabsorvido no túbulo proximal, além de a maior oferta distal deste cátion ser compensada pela sua maior reabsorção na porção espessa da alça de Henle. O aumento da excreção de bicarbonato produz acidose metabólica que também limita o efeito diurético da acetazolamida, uma vez que a queda do bicarbonato plasmático e de sua carga filtrada faz com que menos hidrogênio seja secretado e sódio reabsorvido.

O túbulo proximal é um epitélio de baixa resistência elétrica e alta condutância hidráulica, devido às junções intercelulares que permitem a passagem de água e eletrólitos. O **manitol** é um soluto filtrado e não reabsorvido no túbulo renal. No túbulo proximal, este aumenta a osmolaridade na luz tubular, fazendo com que parte da água e sódio filtrados retornem à luz tubular. O seu efeito diurético se deve também à diminuição da reabsorção de água na porção fina descendente da alça de Henle (segmento permeável à água e não a solutos).

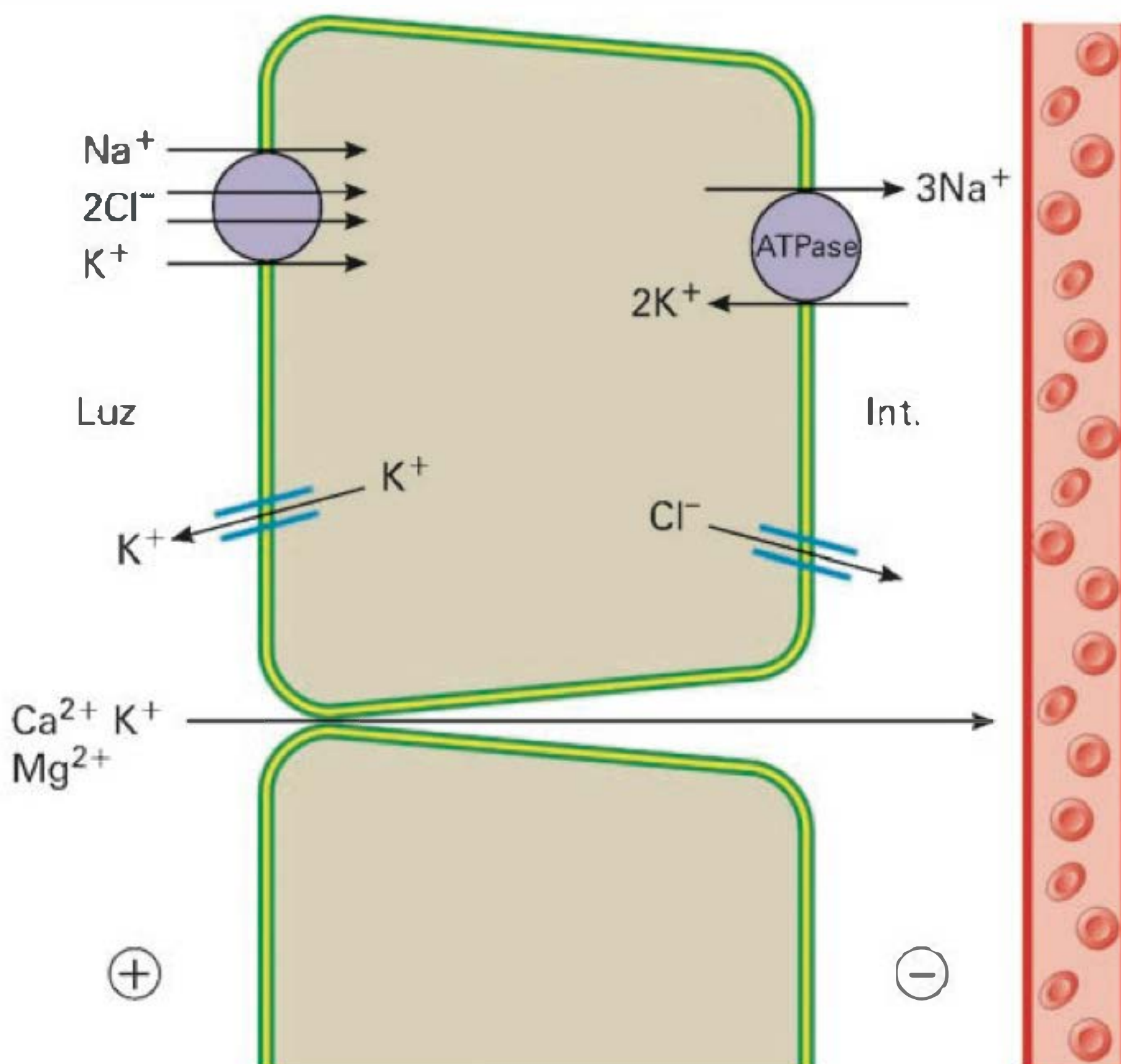


Fig. 39.7 Representação esquemática da célula da porção espessa ascendente da alça de Henle. A $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase na membrana peritubular transporta sódio para fora da célula, fazendo com que sua concentração no intracelular seja baixa. O sódio é reabsorvido por um co-transportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$, o potássio retorna à luz tubular por um canal específico enquanto o cloro sai da célula por um canal de cloro. Esses transportes geram carga positiva luminal nesse segmento e negativa no peritubular. O gradiente elétrico faz com que os cátions Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} sejam reabsorvidos pela via paracelular.

Existem indícios de que o co-transporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ obedeça a uma sequência de ligações iônicas que se sucedem, resultando em alterações na estrutura do co-transportador para poder permitir as ligações seguintes. Primeiro é o Na^+ que se liga, seguindo-se um íon Cl^- e, em terceiro lugar, o K^+ , e só então é que se liga o segundo Cl^- . A **furosemida** e a **bumetamida** podem inibir esse sistema de co-transporte ao se ligarem no lugar do segundo Cl^- na última etapa.

Uma vez no intracelular, o Na^+ é ativamente transportado para o interstício através da ação da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase na membrana basal, mas o K^+ e o Cl^- são transportados passivamente. O K^+ retorna ao lúmen através de um canal específico, pertencente à família ROMK (*rat outer medullary potassium*, canal de potássio da membrana do ducto coletor medular externo do rato), na membrana apical, e o Cl^- sai da célula pela membrana basal, através de um canal específico a este ânion. A saída de cargas positivas para o lúmen e de cargas negativas para o interstício gera um potencial positivo luminal de cerca de +7 mV. Essa diferença de potencial permite que o Na^+ e outros cátions como o próprio K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} sejam reabsorvidos passivamente pelos espaços intercelulares laterais, como ilustrado na Figura 39.7.

No segmento cortical da porção espessa ascendente da alça de Henle é descrita também a secreção de H^+ através do trocador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ presente na membrana luminal. Cerca de 10% da carga filtrada de bicarbonato são reabsorvidos nesse segmento.

A porção espessa ascendente da alça de Henle é impermeável à água. A reabsorção de cloreto de sódio nesse segmento, na ausência de reabsorção de água, faz com que o fluido tubular no fim desse segmento fique diluído (cerca de 160 mOsm) e, por esse motivo, a porção espessa é conhecida também como o **segmento diluidor** do néfron.

A porção espessa da alça de Henle faz parte do aparelho justaglomerular. A teoria do **feedback túbulo-glomerular** relaciona a quantidade de Na^+ que chega na mácula densa e a regulação da filtração glomerular. O aparelho justaglomerular inclui: (1) a mácula densa, que representa uma

Quadro 39.2 Mecanismo de ação da furosemida e da bumetamida

Os dois principais diuréticos que agem na porção espessa da alça de Henle são a furosemida e a bumetamida que se ligam a um sítio para cloreto no co-transportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, diminuindo a reabsorção de sódio, potássio e cloreto, reduzindo a DP transtubular e fazendo com que todos os cátions sejam menos reabsorvidos para o espaço intercelular. Este segmento é impermeável à água, porém, o menor transporte de sódio para o interstício medular, causado pela ação do diurético, reduz a concentração de solutos na medula renal, o que diminui a reabsorção de água no túbulo coletor, explicando o aumento do volume urinário com esses diuréticos.

A furosemida e a bumetamida são os diuréticos mais potentes, uma vez que inibem a reabsorção de 20% da carga filtrada de sódio e os segmentos mais distais não conseguem compensar essa perda, por aumento na reabsorção. São vasodilatadores renais e, para agirem na luz tubular, têm que ser secretados na porção reta do túbulo proximal.

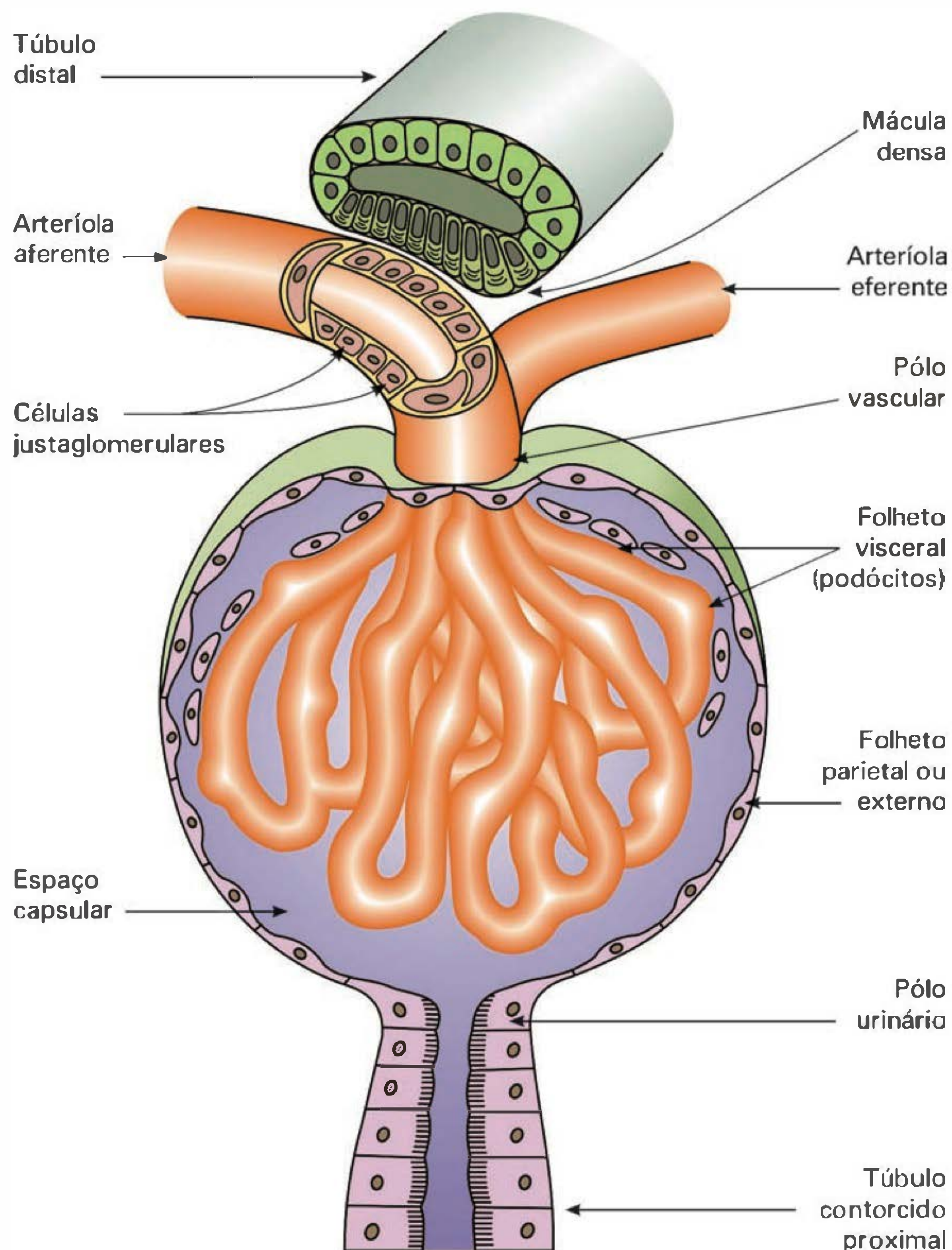


Fig. 39.8 Representação esquemática de um corte transversal ao nível central do glomérulo. (Modificado de Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 8ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.)

região distinta morfológica da porção espessa da alça de Henle; (2) células mesangiais extraglomerulares; (3) células granulares das arteríolas aferente e eferente (Figura 39.8). De acordo com essa teoria, um aumento da concentração de sódio na luz tubular aumenta a secreção de adenosina no aparelho justaglomerular. A adenosina ativa receptores adenosina 1 (A1AR) na parede da musculatura lisa dos vasos, promovendo vasoconstrição da arteríola aferente, com conseqüente redução do fluxo sanguíneo renal, pressão glomerular e filtração glomerular que minimiza a perda de sódio por aumento fisiológico da filtração glomerular.

Túbulo contorcido distal

O túbulo contorcido distal é a continuidade do segmento cortical da porção espessa ascendente da alça de Henle e se estende da mácula densa até a região de transição com

o ducto coletor. Este segmento do néfron também é impermeável à água e apresenta características especiais quanto ao transporte de sódio e cloro. Através de um co-transporte com o Cl^- , o Na^+ é transportado pela membrana luminal de maneira passiva. Esse co-transporte pode ser inibido por tiazídicos e é secundariamente ativo à ação da Na^+-K^+ ATPase que transporta ativamente o Na^+ pela membrana basal. No entanto, o Cl^- sai do interior da célula através de mecanismo passivo por canal específico (Figura 39.9).

No túbulo distal o sódio é reabsorvido através de um co-transportador $\text{Na}-\text{Cl}$, que é bloqueado (ou inibido) por tiazídicos, que são diuréticos de média potência, pois inibem a reabsorção de cerca de 5-8% da carga filtrada. Os tiazídicos são vasoconstritores renais e são também secretados para a luz tubular no túbulo proximal (*pars recta*). Portanto, são de uso limitado em situações de queda importante da função renal, exceto quando associados a altas

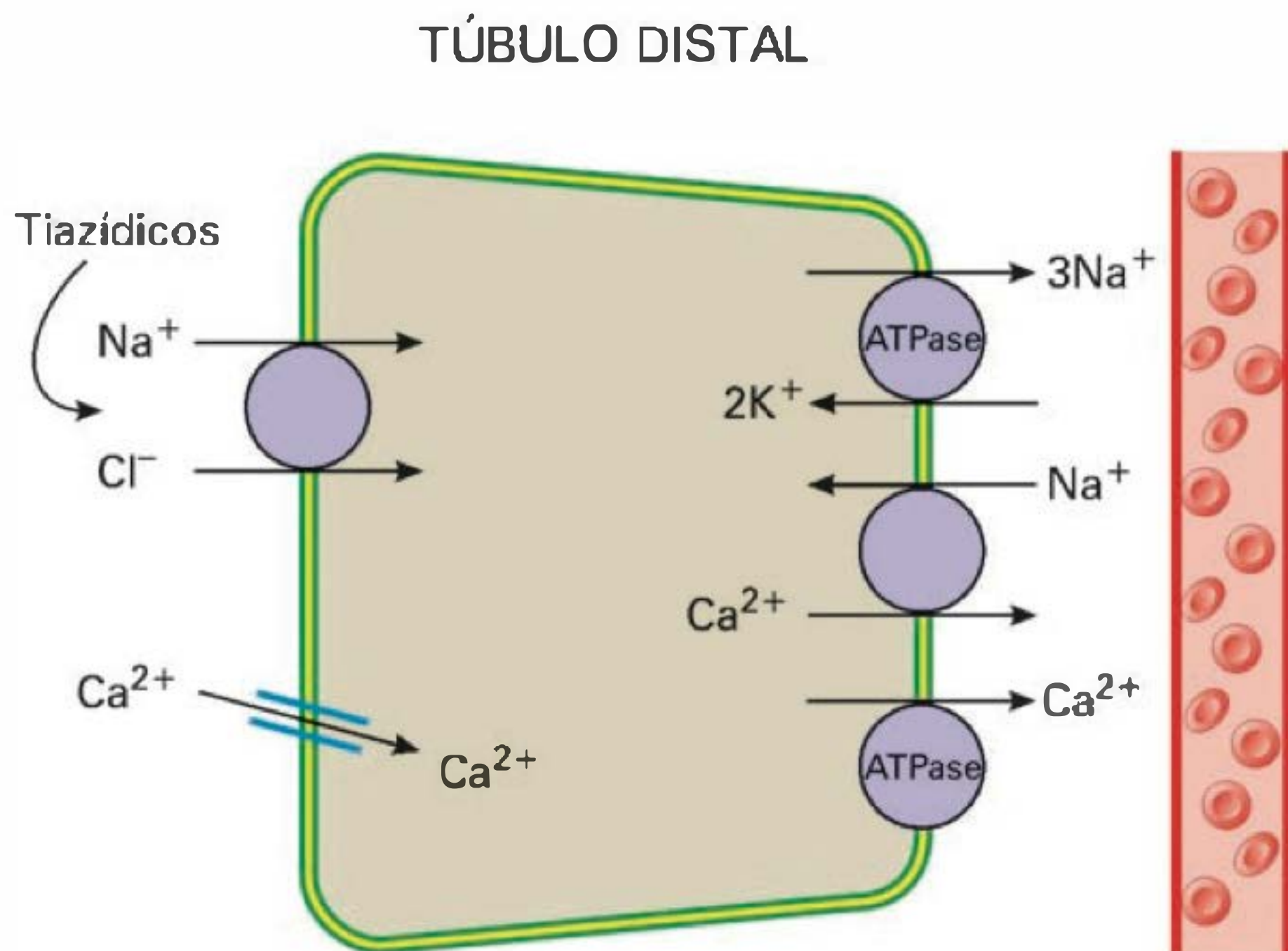


Fig. 39.9 Representação esquemática de uma célula do túbulo distal. O sódio é reabsorvido através de um co-transportador luminal Na-Cl. Os tiazídicos inibem esse transporte.

doses dos diuréticos de alça, quando potencializam o efeito natriurético.

Os tiazídicos, diminuindo a entrada de sódio pela membrana luminal, reduzem sua concentração dentro da célula, o que ativa um trocador $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ na membrana basolateral, fazendo com que o cálcio seja mais reabsorvido neste segmento. Portanto, os tiazídicos são diuréticos que retêm cálcio, sendo também utilizados no tratamento da calcrose renal e na osteoporose devidas à hipercaleiúria.

A região de transição entre o túbulo contorcido distal e o ducto coletor pode ser abrupta ou gradual e, como neste local vários túbulos distais se reúnem para formar o ducto coletor, esse segmento do néfron recebe então o nome de **túbulo de conexão** (Figura 39.10). Ele é constituído por dois tipos de células: as do túbulo de conexão e as intercaladas. As células do túbulo de conexão apresentam características morfológicas compatíveis com a transição entre as células do distal e as principais do ducto coletor. A principal função dessas células está relacionada à secreção de potássio, que é em parte regulada por mineralocorticóides (aldosterona). As células intercaladas, por sua vez, desempenham papel importante nos mecanismos de secreção de H^+ , que será descrito.

Nesse segmento do néfron, o sódio pode ser reabsorvido através de um co-transporte acoplado ao Cl^- semelhante ao descrito nas células do túbulo contorcido distal. Estudos em coelhos em que o túbulo de conexão é bem evidente sugerem que o co-transporte Na^+-Cl^- sensível a tiazídicos ocorre apenas nesse segmento. O Na^+ pode também ser transportado para o meio intracelular através de canais sensíveis à amilorida e do trocador Na^+-H^+ acoplado a um trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. A ação ativa da Na^+-K^+ ATPase presente na membrana basal também é responsável pela saída do Na^+ da célula (Figura 39.10).

É importante ressaltar que o túbulo de conexão e o coletor cortical são os únicos segmentos do néfron onde o bicarbonato pode ser secretado para a luz tubular utilizando, para tal, o trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ presente na membrana apical.

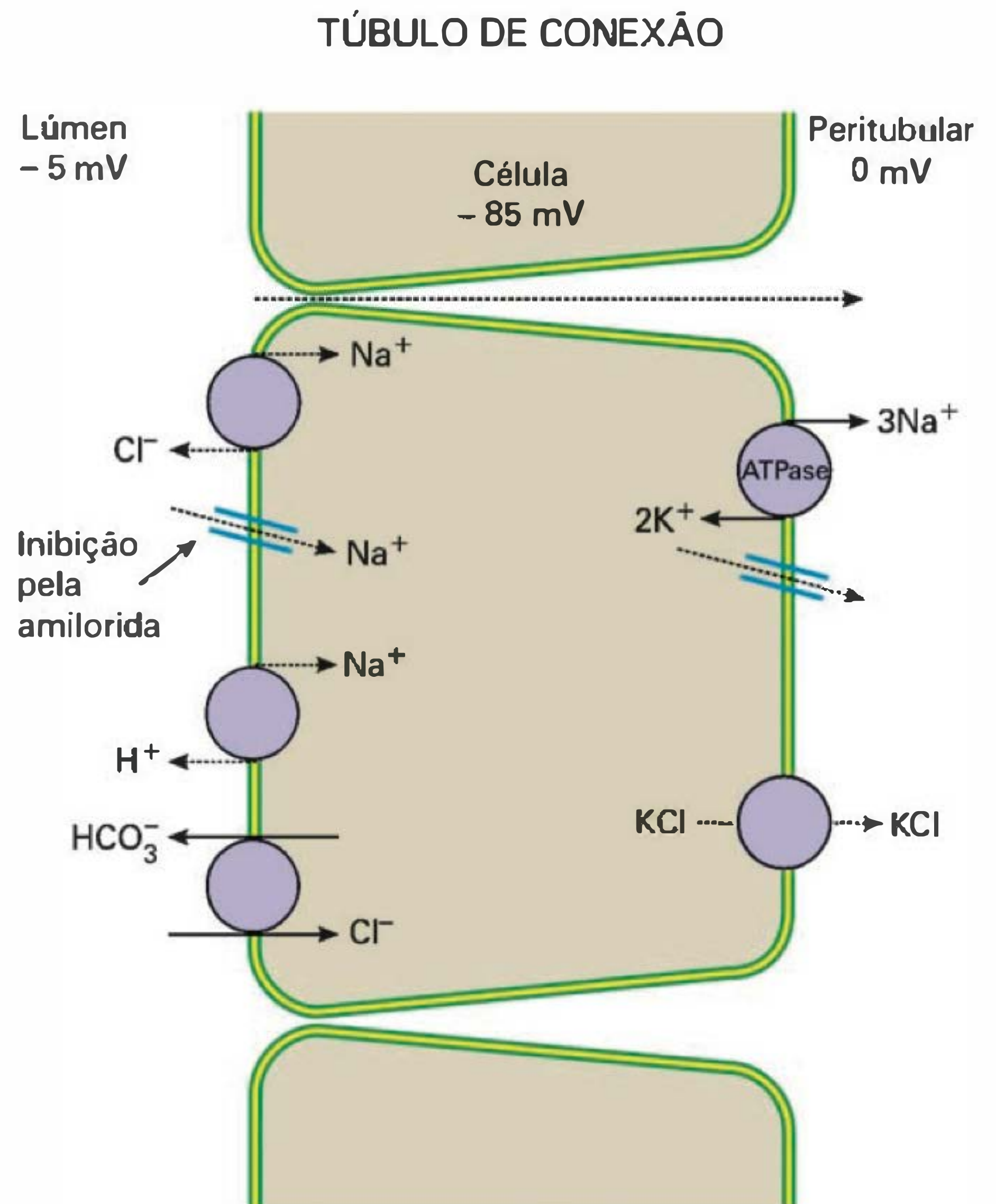


Fig. 39.10 Célula do túbulo de conexão mostrando, na membrana luminal, os canais de Na^+ sensíveis à amilorida, o co-transporte Na^+-Cl^- e os co-transportes Na^+-H^+ e $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, secundariamente ativos à Na^+-K^+ ATPase da membrana basal.

Também é descrita a presença de uma ATPase na face luminal das células intercaladas nesse segmento, denominada H^+-K^+ ATPase. Esta enzima seria estimulada pela depleção de K^+ .

Ducto coletor

O ducto coletor é dividido em cortical, medular externo e medular interno, apresentando dois tipos de células: as principais e as intercaladas.

As células principais caracterizam-se, na microscopia eletrônica, por apresentarem um cílio central. O sódio é reabsorvido nestas células por mecanismo passivo através de canais na membrana luminal sensíveis à amilorida ou ao triantereno, denominados ENAC (*epithelial sodium channel*). É também através da Na^+-K^+ ATPase que o transporte ativo de Na^+ contribui para a geração de potencial negativo no lúmen na ordem de -30 mV no coletor cortical (Figura 39.11).

A concentração de K^+ no intracelular das células principais do ducto coletor é elevada devido à alta atividade das Na^+-K^+ ATPases presentes na membrana basal. É através de canais ROMK específicos tanto na membrana apical quanto na basolateral que o K^+ vaza, passivamente, para fora da célula (Figura 39.11). A secreção de K^+ está diretamente relacionada à diferença de potencial gerada pela quantidade de Na^+ reabsorvida. Tanto a reabsorção de sódio quanto a

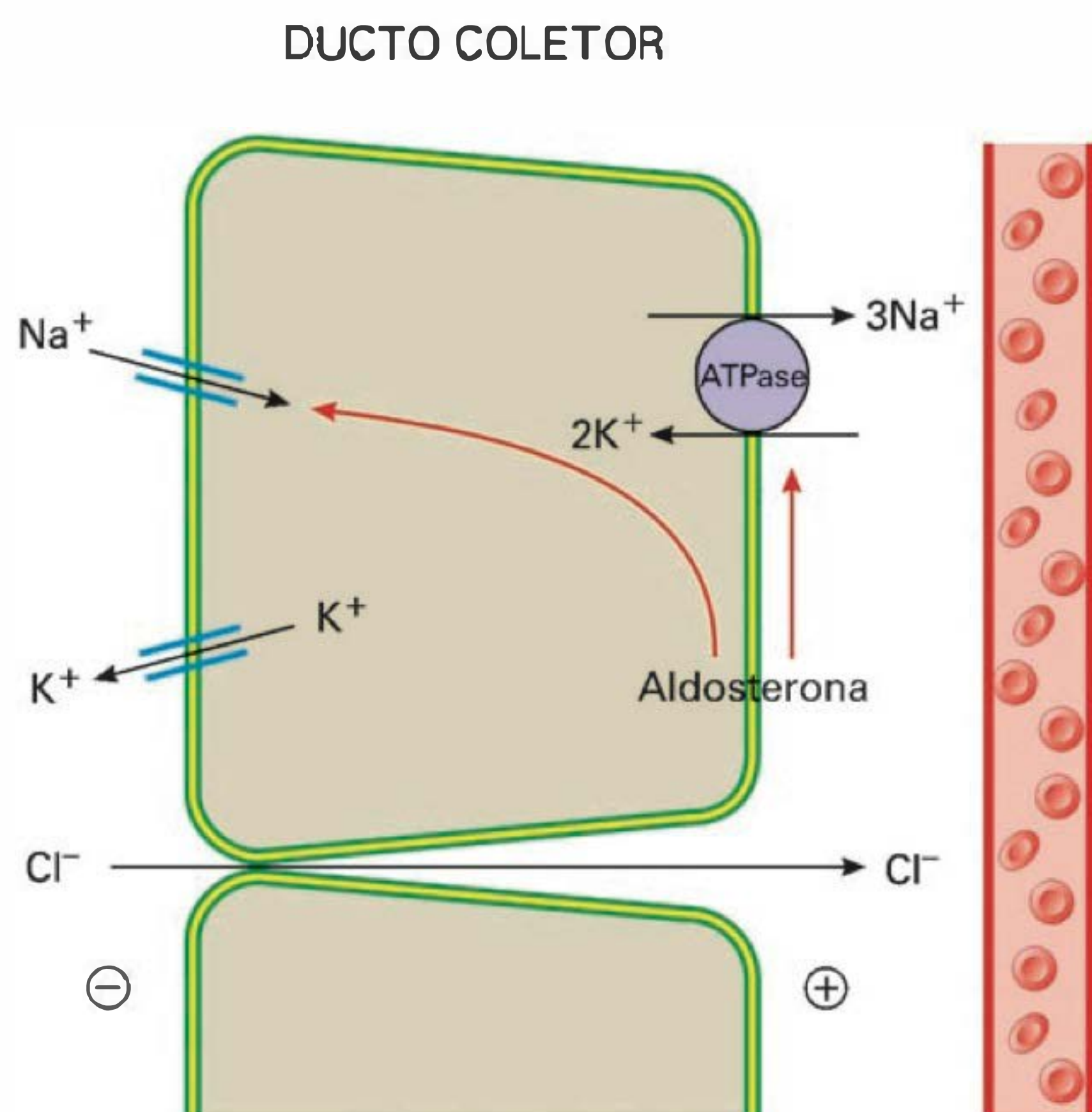


Fig. 39.11 Representação esquemática da célula principal do túbulo coletor. O sódio entra na célula por um canal sensível à amilorida (ENAC), gerando um potencial negativo na luz que favorece a secreção de potássio por um canal específico. A aldosterona estimula a reabsorção de sódio e, conseqüentemente, a secreção de potássio.

secreção de potássio nas células principais do ducto coletor são moduladas pela aldosterona. Este mineralocorticoide entra no citoplasma da célula induzindo, através de RNAm, a síntese de proteínas, que aumentam o número de canais de sódio da membrana apical, a densidade de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPases da membrana basal e, por fim, estimulam a produção de ATP pelas mitocôndrias, resultando em aumento na atividade das $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPases.

A **espironolactona** é um antagonista da aldosterona que se liga ao sítio citoplasmático desta, impedindo a produção de RNAm de canais e, dessa maneira, a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+ ficam prejudicadas. A espironolactona é o único diurético que não é filtrado nem secretado no rim, e atinge o interior da célula pela membrana basolateral.

O sódio é reabsorvido no túbulo coletor através de um canal apical que é bloqueado por dois diuréticos: amilorida e triantereno. A menor reabsorção de sódio diminui a eletronegatividade da luz tubular, fazendo com que menos potássio seja secretado, levando à retenção deste último. São diuréticos fracos, diminuem a reabsorção de uma pequena fração do sódio filtrado. São particularmente úteis quando usados com os diuréticos de alça ou tiazídicos, aumentando a natriurese e diminuindo a perda de potássio induzida por estes últimos.

As células intercaladas caracterizam-se por serem escuras devido à presença de grânulos em seu citoplasma. São descritos atualmente dois tipos de células intercaladas: α e β (Figura 39.12). Elas estão relacionadas ao transporte ativo de H^+ através de H^+ ATPases. Estas se localizam na membrana luminal nas células do tipo α e na membrana basal nas do tipo β . No caso das células intercaladas do tipo α , a secreção

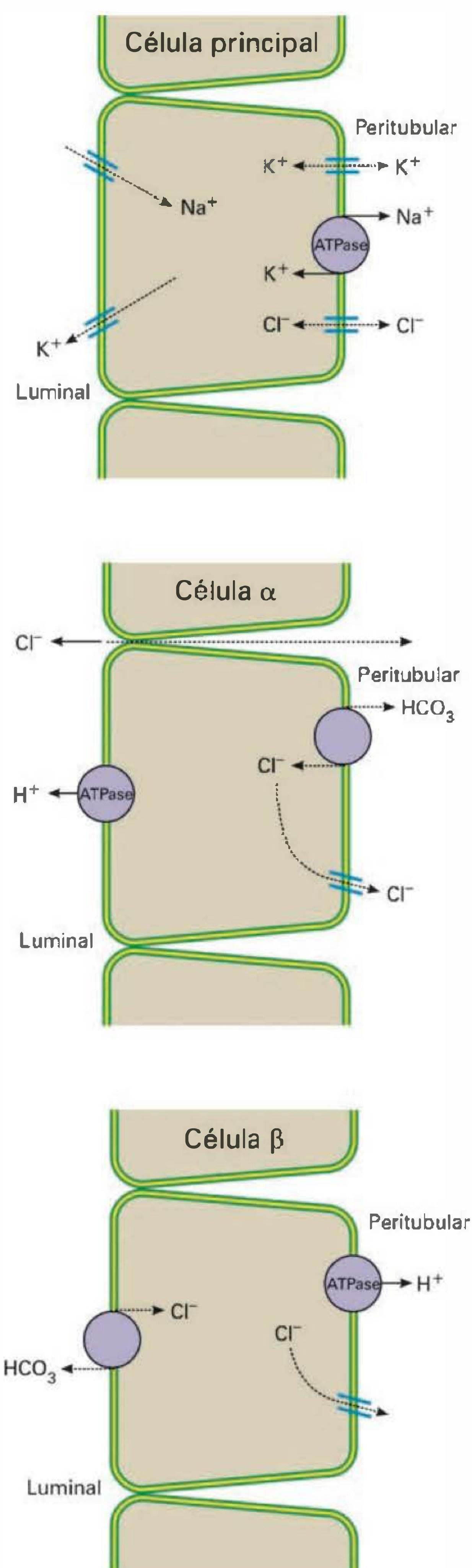


Fig. 39.12 Representação dos três tipos de células do ducto coletor: intercalada α , intercalada β e principal. Observa-se que na intercalada α a inserção da H^+ ATPase é na membrana luminal, e do contratransporte $\text{Cl}^- \text{-HCO}_3^-$, na membrana basolateral, o que favorece a secreção de ácidos. O inverso é observado nas células intercaladas β . Na face luminal das células principais, o Na^+ é reabsorvido através de canais sensíveis à amilorida. O K^+ é secretado passivamente para a luz tubular. Ambos os transportes são decorrentes do gradiente eletroquímico gerado pela $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase na membrana basal.

luminal de H^+ está acoplada ao sistema trocador $Cl^- - HCO_3^-$ na membrana basal. O inverso é observado nas células intercaladas do tipo β , onde o H^+ é transportado pela H^+ ATPase agora localizada na membrana basal da célula e o sistema trocador $Cl^- - HCO_3^-$ tem localização na membrana apical. Acredita-se que as condições ácido-básicas determinam a quantidade de células α ou β . Na acidose predominam as células do tipo α e na alcalose, as do tipo β .

O ducto coletor medular interno é dividido em três segmentos devido à sua heterogeneidade morfológica e funcional: IMCD₁, IMCD₂ e IMCD₃. As células que compõem o IMCD₁ são muito semelhantes às do ducto coletor medular externo, estando presentes as células do tipo principal e cerca de 10% de intercaladas. Entretanto, as porções IMCD₂ e IMCD₃ parecem representá-lo. Estudos recentes têm considerado que o ducto coletor medular interno apresenta dois segmentos funcionalmente distintos: a porção inicial que corresponde ao IMCD₁ e a porção distal com os segmentos IMCD₂ e IMCD₃.

Este último segmento do néfron tem papel importante na regulação final da composição da urina pelo ajuste da reabsorção de sódio, potássio, uréia e água. Convém salientar que o ducto coletor medular interno é o único segmento do néfron que possui sítio de ação aos peptídeos natriuréticos atriais, e também existem evidências da presença do co-transporte $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$.

O transporte de água no túbulo distal final e ducto coletor varia com a concentração plasmática do **hormônio anti-diurético**, ADH (*anti-diuretic hormone*), que altera a permeabilidade desses segmentos à água. A ação do hormônio anti-diurético torna também o epitélio do coletor medular permeável à uréia. Essa permeabilidade aumenta em direção à papila, promovendo a hipertonicidade do interstício.

Regulação do balanço de sódio

Como o sódio é o principal cátion determinante do volume extracelular, um aumento da quantidade de sódio no extracelular aumenta a volemia na mesma proporção. Por outro lado, a perda de sódio é acompanhada de diminuição proporcional da volemia. As alterações da volemia influenciam de modo importante a pressão arterial no mesmo sentido.

Na verdade, o parâmetro que regula o balanço de sódio é a volemia arterial efetiva, que corresponde ao volume de sangue arterial que perfunde os órgãos (por exemplo, os rins). Na prática não existem medidas da volemia arterial efetiva, porém, esta pode ser melhor entendida com exemplos como o das fístulas artério-venosas. Na presença de uma fístula artério-venosa de alto débito (aorto-cava, ou pela anastomose das artérias e veias femorais), o animal retém sódio sem alteração da volemia total mas graças à diminuição da volemia arterial efetiva, devido ao *shunt* artério-venoso. Outra situação em que ocorre alteração da volemia arterial efetiva é a imersão. Quando entramos em um tanque de água ou em uma piscina, a pressão da água se transmite ao nosso corpo, aumentando a pressão do compartimento intersticial do extracelular, fazendo com que a água passe do interstício para o intravascular, aí sim aumentam a volemia total e a volemia arterial efetiva, fazendo com que aumente a excreção renal de água e sódio.

Alterações da volemia arterial efetiva são detectadas por receptores de volume e de pressão localizados na parede das artérias (via aferente) e transmitidas por diferentes

mecanismos (vias eferentes), fazendo com que os rins aumentem ou diminuam a excreção urinária de sódio. Os principais mecanismos renais são:

1. **A atividade nervosa simpática:** quando ocorre, por exemplo, uma queda da pressão arterial detectada pelos barorreceptores, a atividade simpática é ativada, fazendo com que ocorra vasoconstrição das arteríolas aferentes e aumento da reabsorção proximal de sódio para reter sódio e água e corrigir a hipovolemia.
2. **O sistema renina-angiotensina-aldosterona:** é ativado na hipovolemia com a diminuição da perfusão renal. A angiotensina II aumenta a reabsorção proximal de sódio pelo aumento da atividade do trocador luminal $Na^+ - H^+$, aumentando a excreção de H^+ e gerando alcalose (alcalose de contração), enquanto a aldosterona, atuando no túbulo coletor, aumenta a reabsorção de sódio pelo aumento da densidade de canais ENAC, na membrana luminal, e aumento da atividade da bomba $Na^+ - K^+$ ATPase.
3. **O fator natriurético atrial**, secretado pelos miócitos atriais: quando aumenta o volume extracelular, o aumento da pressão intra-atrial faz com que o fator natriurético atrial seja secretado. Este causa vasodilatação das arteríolas aferentes, aumenta o ritmo de filtração glomerular e diminui a reabsorção de sódio no túbulo e ducto coletor, aumentando a excreção urinária de sódio e água.
4. **As forças de Starling nos capilares peritubulares:** na hipovolemia, o fluxo plasmático renal diminui, a filtração glomerular é mantida constante pela vasoconstrição da arteríola eferente, fazendo com que aumente a fração de filtração (RFG/FPR) e que a concentra-

Quadro 39.3 Tolerância aos diuréticos

Este é um conceito importante relacionado ao balanço de sódio. Existem duas formas de tolerância aos diuréticos. Uma rápida, que ocorre após a primeira dose, pode ser abortada pela reposição da perda de volume induzida pela droga. É uma forma de proteger o volume intravascular; seu mecanismo não está bem estabelecido. Pode ser mediada pela ativação da angiotensina II e do sistema nervoso simpático.

Com o uso crônico de um diurético que age em um determinado segmento do néfron, a perda de sódio é limitada por mecanismos que envolvem o aumento da reabsorção deste íon em outros segmentos. Assim, por exemplo, a administração crônica de furosemida, diminuindo a reabsorção de sódio na porção espessa da alça de Henle, faz com que ocorra hipertrofia dos segmentos mais distais que reabsorvem mais sódio, diminuindo a diurese. Estudos em animais tratados cronicamente com furosemida mostraram uma maior expressão do canal ENAC. Aumento do próprio co-transportador $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ da porção espessa também foi observado nesses animais.

Com a suspensão da droga a hipertrofia desses segmentos restabelece o volume extracelular, podendo até causar edema. Esses mecanismos podem ser vencidos temporariamente com aumento progressivo das doses de furosemida ou associação com diuréticos que agem em segmentos diferentes do néfron, como tiazídicos e amilorida.

ção das proteínas no capilar peritubular aumente, elevando a pressão oncótica deste capilar (π_{cpt}), o que estimula a reabsorção de água no túbulo proximal.

5. **O hormônio antidiurético.** Em condições de hipovolemia arterial efetiva, a secreção do hormônio antidiurético aumenta 10 vezes ou mais, o que aumenta a reabsorção de água no túbulo coletor, retraindo fluido ao máximo. Em algumas condições, esse efeito pode se tornar indesejável por gerar hiponatremia grave. O ADH também aumenta a reabsorção de sódio na porção espessa da alça de Henle e no túbulo coletor.

BALANÇO DE POTÁSSIO

O potássio é o principal cátion intracelular. Aproximadamente 3.750 mEq de potássio existem dentro das células, principalmente nas células musculares, do fígado, nas hemácias e no osso. A quantidade de potássio no extracelular é em torno de 65 mEq. A concentração deste cátion dentro da célula é por volta de 150 mEq/L e de 3,5 a 5 mEq/L no extracelular. Este gradiente é mantido pela Na^+/K^+ ATPase. Em todas as células do organismo existem canais de potássio.

O balanço de potássio é influenciado por dois fatores: a ingestão e a excreção. A ingestão de potássio é de 50 a 100 mEq/dia e a excreção corresponde aos 45 a 90 mEq eliminados na urina e os 5 a 10 mEq nas fezes, em condições normais.

O balanço externo em condições normais é regulado pelos rins. Considerando que um homem filtra normalmente 170 litros de plasma por dia e a concentração de potássio é de 4 mEq/L no extracelular, 720 mEq deste cátion são filtrados por dia, sendo excretados por volta de 8 a 12%.

O potássio é reabsorvido no túbulo proximal principalmente pela via paracelular e mecanismos passivos. O fato de a água ser amplamente reabsorvida ao longo do néfron induz um aumento na concentração de potássio na luz tubular, criando-se então um gradiente químico que facilita a sua reabsorção. Além desse mecanismo, também se tem sugerido a possibilidade de o K^+ ser reabsorvido neste segmento por um transporte ativo.

Experimentos inibindo a reabsorção de Na^+ com acetazolamida (inibidor da anidrase carbônica) mostraram que a concentração de potássio no fluido tubular diminui, atingindo valores inferiores aos observados no espaço peritubular e plasma, indicando que a reabsorção de potássio no túbulo contorcido proximal envolve também um mecanismo ativo de transporte.

Em resumo, o túbulo proximal reabsorve cerca de 67% do potássio filtrado, esta reabsorção é passiva e conseqüente à reabsorção de 67% do sódio e água neste segmento.

Os ramos finos da alça de Henle praticamente não reabsorvem potássio. Na porção espessa da alça de Henle, são reabsorvidos 25% do potássio filtrado de tal forma que, ao fim deste segmento, quase todo o potássio filtrado foi reabsorvido.

Na porção espessa da alça de Henle, o potássio entra na célula tubular pela membrana luminal através do cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$. O potássio, uma vez dentro da célula, sai pela membrana luminal através de um canal específico (canal ROMK), enquanto o cloreto atravessa a membrana basolateral por um canal de cloro. A transferência de uma carga positiva para o lúmen e outra negativa

para o peritubular faz com que o potencial elétrico na luz deste segmento seja positivo (cerca de 5 mV) em relação ao espaço peritubular. Também é devido a essa diferença de potencial que íons positivos, como o próprio potássio, o sódio, o cálcio e o magnésio são reabsorvidos pelo espaço intercelular (Figura 39.7).

Na porção distal do túbulo distal e no túbulo coletor, a reabsorção luminal de sódio pelo canal amilorida-sensível faz com que a luz tubular fique negativa, o que favorece a saída de potássio da célula tubular para o lúmen (Figura 39.11).

No ducto coletor medular interno, o potássio é reabsorvido para o interstício, retornado à luz tubular por secreção na *pars recta* e na porção fina ascendente, o que faz com que ocorra uma recirculação de potássio.

O balanço externo de potássio é regulado por alguns fatores:

1. **Quantidade de potássio na dieta.** Quando a ingestão de potássio aumenta, por exemplo, para 300 mEq por dia, o potássio aumenta dentro das células. O aumento da concentração do mesmo nas células principais do túbulo coletor faz com que mais potássio seja secretado a este nível, aumentando a excreção urinária para cerca de 300 mEq/dia.

Na falta de ingestão de potássio, que é uma situação muito rara, uma vez que o potássio existe em praticamente todos os alimentos, a secreção de potássio pela célula principal do túbulo coletor se reduz muito, fazendo com que

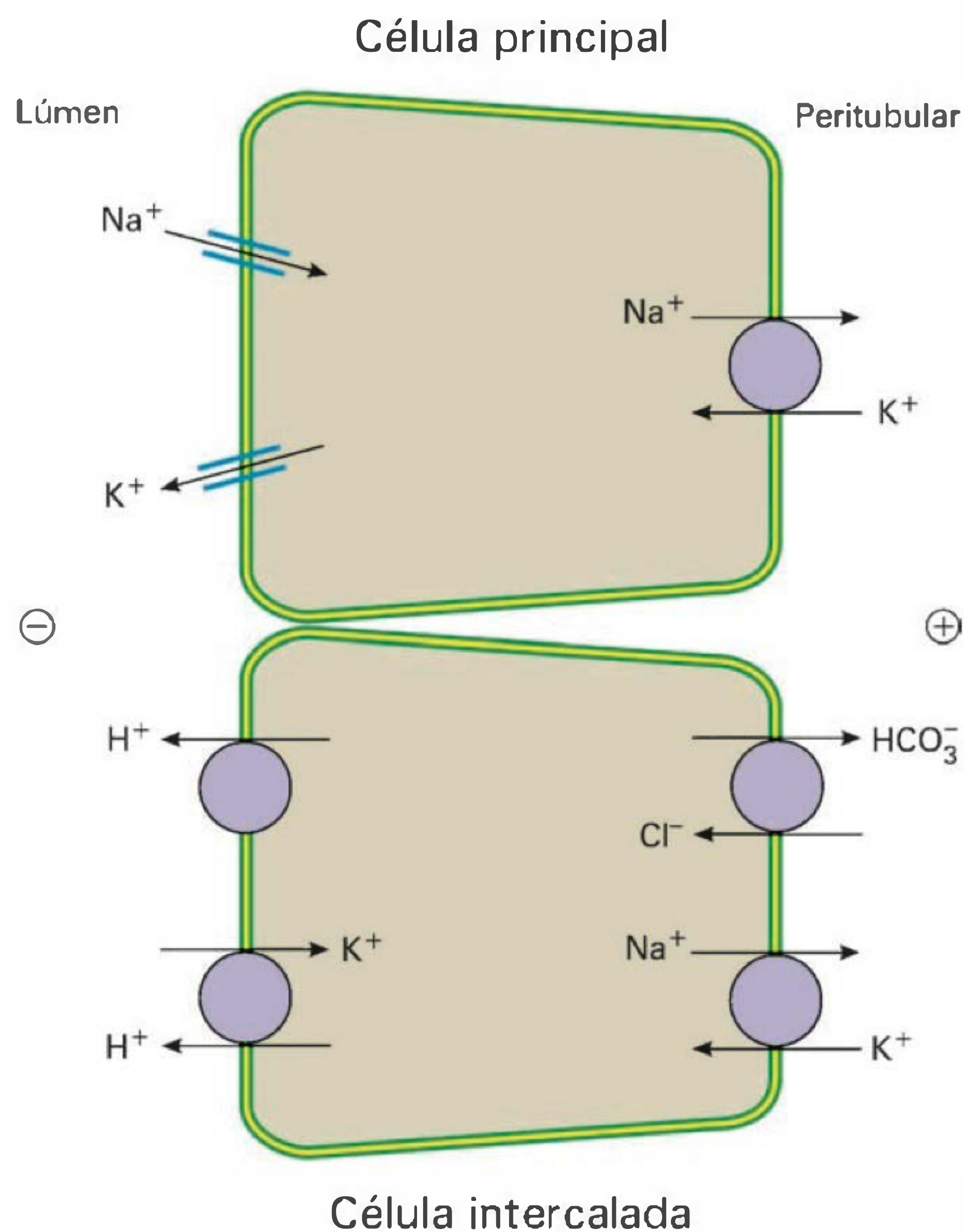


Fig. 39.13 Representação esquemática de uma célula principal e de uma célula intercalada que, na depleção de potássio, aumenta a expressão da H^+/K^+ ATPase.

cerca de apenas 2% da carga filtrada de potássio sejam secretados. É importante salientar que sempre haverá secreção de potássio a este nível, pois a concentração do potássio é maior na célula do que no lúmen. Dessa forma, a concentração urinária de potássio nunca chegará a zero, ocorrendo uma perda urinária de potássio maior do que a ingestão, fazendo com que o homem ou o animal entrem em estado de depleção de potássio.

Um outro mecanismo de defesa à carência de potássio na dieta é a expressão aumentada nas células intercaladas da H^+-K^+ ATPase que faz com que o potássio seja reabsorvido à custa de secreção de hidrogênio, o que leva à alcalose.

2. Aporte de sódio aos segmentos distais. Um maior aporte de sódio ao túbulo coletor faz com que mais sódio seja reabsorvido, tornando o potencial da luz mais negativo, favorecendo maior secreção de potássio.

3. Aumento do fluxo tubular. O aumento do fluxo tubular no túbulo coletor reduz as camadas estacionárias de potássio, o que aumenta a secreção de potássio.

4. A aldosterona, aumentando a reabsorção de sódio no túbulo coletor, eleva a eletronegatividade luminal e a secreção de potássio.

5. Na alcalose, o aumento do bicarbonato plasmático e, conseqüentemente, do bicarbonato filtrado, ultrapassa a capacidade de reabsorção deste ânion no túbulo proximal e na porção espessa da alça de Henle, fazendo com que maior quantidade de bicarbonato chegue ao túbulo coletor, onde não é reabsorvido, aumentando a negatividade da luz tubular e levando a maior secreção de potássio.

Diuréticos e homeostasia do potássio

O uso de diuréticos que atuam em segmentos do néfron anteriores ao túbulo coletor pode causar hipocalcemia ($K < 3,5$ mEq/L). O manitol diminui a reabsorção de sódio, água e potássio no túbulo proximal, aumentando, portanto, o aporte distal de sódio e o fluxo tubular distal e, por isso, favorece a secreção distal de potássio.

A acetazolamida, inibidor da anidrase carbônica, diminui a reabsorção proximal de sódio, bicarbonato, água e potássio proporcionalmente no túbulo proximal. O aumento do aporte distal de sódio, água e bicarbonato eleva a secreção distal de potássio pelas células do túbulo coletor.

Os tiazídicos e os diuréticos de alça (furosemida) são os mais usados no tratamento dos estados edematosos e na hipertensão arterial, constituindo-se na principal causa de hipocalcemia.

A furosemida diminui a reabsorção de Na^+ , Cl^- e K^+ na porção espessa ascendente da alça de Henle, por se ligar a um dos sítios do cloro no co-transportador $Na^+-K^+-2Cl^-$. Dessa forma, diminui a reabsorção de K^+ a este nível. O aumento do aporte distal de sódio e água acarreta maior secreção de potássio no túbulo coletor. A contração de volume extracelular produzida por este diurético aumenta a secreção de aldosterona, a qual aumenta a reabsorção de sódio e a secreção distal de potássio. A aldosterona aumentada ativa a H^+ ATPase do túbulo coletor, elevando a secreção de hidrogênio, podendo levar a alcalose metabólica que aumenta mais a secreção distal de potássio, além de redistribuir este cátion, transferindo-o do intra para o extracelular.

Os tiazídicos inibem o co-transportador Na^+-Cl^- no túbulo distal, aumentando o aporte de sódio ao túbulo

coletor e elevando a reabsorção de Na^+ a este nível e, conseqüentemente, a maior secreção de potássio.

Os diuréticos que atuam no túbulo coletor como o triantereno, a amilorida e a espironolactona podem induzir hipercalcemia principalmente quando existe diminuição da filtração glomerular.

Balanço interno do potássio

O balanço interno de potássio corresponde à troca de potássio entre o extra e o intracelular. O potássio ingerido é adicionado ao extracelular e são necessários de minutos a horas para que este íon seja transferido para o intracelular. Vários fatores regulam o balanço interno:

1. A insulina ativando a bomba Na^+-K^+ ATPase transfere potássio do extra para o intracelular. No diabetes melito, a deficiência de insulina pode produzir hipercalcemia por este mecanismo. Da mesma forma, a hipercalcemia de outras causas pode ser tratada com infusão de solução de glicose hipertônica com insulina, promovendo entrada de potássio para dentro da célula.

2. As catecolaminas, pelo seu efeito β_2 -adrenérgico via AMP cíclico, também ativam a Na^+-K^+ ATPase, colocando potássio para dentro da célula. O feocromocitoma, que é um tumor da glândula supra-renal que produz catecolaminas em excesso, pode se acompanhar de hipocalcemia. Em situações de estresse como no infarto do miocárdio, em que ocorre liberação de catecolaminas, o paciente pode apresentar hipocalcemia, mesmo na ausência de perda de potássio por vômitos e uso de diuréticos que são freqüentes nessa patologia.

3. Estado ácido-básico. Na acidose o hidrogênio entra na célula com saída de potássio. Na alcalose o potássio se move para dentro da célula, em troca com o próton que sai.

4. A tonicidade plasmática. Quando a tonicidade plasmática aumenta, ocorre um fluxo de água do intra para o extracelular que arrasta potássio para fora da célula. No diabetes melito descompensado, a hiperglicemia pode atingir níveis bastantes elevados, aumentando a tonicidade do extracelular, fazendo com que saia água das células. Esta saída de água arrasta solutos intracelulares como o potássio.

5. A aldosterona ativa a Na^+-K^+ ATPase de todas as células e transfere potássio para o intracelular. No hiperaldosteronismo primário causado por tumor da glândula supra-renal, além da hipertensão arterial devido ao aumento da reabsorção de sódio no túbulo coletor, a hipocalcemia é devida não só a maior secreção de potássio neste segmento como também a uma maior transferência de potássio do extra para o intracelular.

LEITURA ADICIONAL

1. Brenner BM. *The Kidney*. 7th ed., Philadelphia: WB Saunders, 2004.
2. Seguro AC, Helou CMB, Zatz R. Mecanismo de ação de diuréticos. *Fisiopatologia Renal*. São Paulo: Atheneu, 2000, pp. 97-108.
3. Seguro AC, Kudo LH, Helou CMB. *Função Tubular. Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*. 4.ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
4. Seguro AC, Malnic G, Zatz R. Distúrbios do metabolismo de potássio. In: Zatz R (ed.) *Fisiopatologia Renal*. São Paulo: Atheneu, 2000, pp. 123-150.
5. Seldin D, Giebisch G. Diuretic agents. *Clinical Physiology and Pharmacology*. San Diego: Academic Press, 1997.

CAPÍTULO 40

CONTROLE RENAL DO BALANÇO DE SÓDIO E ÁGUA

Carlos Perez Gomes
Aníbal Gil Lopes

Distribuição dos fluidos orgânicos
Regulação do volume do FEC — controle renal do balanço de sódio
Sistemas antinatriuréticos
Sistemas natriuréticos
Regulação da osmolalidade do FEC — controle renal do balanço de água
Mecanismo de sede
Reabsorção e excreção renal de água
Mecanismos de diluição e concentração da urina

DISTRIBUIÇÃO DOS FLUIDOS ORGÂNICOS

Do ponto de vista da distribuição dos fluidos orgânicos são dois os compartimentos principais: o **intracelular** e o **extracelular**, que são separados entre si pelas membranas plasmáticas das células. Há diferenças marcantes entre as composições dos fluidos que ocupam esses compartimentos, como pode ser observado na Figura 40.1. Ao lado de outras diferenças importantes, deve ser observado que o sódio é o principal cátion do fluido extracelular (FEC), enquanto o potássio é o cátion predominante no fluido intracelular (FIC). Fazem parte do fluido extracelular o plasma, o fluido intersticial (FIT) e o fluido transcelular (FTC), que ocupa as cavidades pleurais, peritoneais e oculares, entre outras, correspondente a apenas cerca de 1,5% do peso corpóreo (Figura 40.2).

O movimento de substâncias através dos capilares que separam o plasma do FIT é regido pelas forças de Starling, ou seja, o fluxo de líquidos depende da permeabilidade vascular e da diferença de pressão hidrostática e oncótica* nos capilares e no interstício.

$$\text{Fluxo} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{int}}) - (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{int}})] \quad (40.1)$$

*Pressão oncótica é a pressão osmótica exercida pelas proteínas no plasma.

	FEC		FIC
	Plasma (mEq/L)	FIT (mEq/L)	(mEq/L)
Sódio (Na ⁺)	142,0	144,0	10,0
Potássio (K ⁺)	4,0	4,0	156,0
Cálcio (Ca ²⁺)	5,0	2,5	≈ 0,003
Magnésio (Mg ²⁺)	3,0	1,5	26,0
TOTAL	154,0	152,0	195,0
Cloreto (Cl ⁻)	103,0	114,0	2,0
Bicarbonato (HCO ₃ ⁻)	27,0	30,0	8,0
Fosfato (HPO ₄ ²⁻)	2,0	2,0	95,0
Sulfato (SO ₄ ²⁻)	1,0	1,0	20,0
Ânions orgânicos	5,0	5,0	-
Proteínas	16,0	0	55,0
TOTAL	154,0	152,0	195,0
pH	7,40	-	7,15
Osmolaridade (mOsm/L)	290	-	290

Fig. 40.1 Características dos fluidos dos principais compartimentos do organismo. FEC = fluido extracelular; FIC = fluido intracelular; FIT = fluido intersticial.

K_f = coeficiente de ultrafiltração
 P_{cap} = pressão hidrostática capilar
 P_{int} = pressão hidrostática intersticial
 π_{cap} = pressão oncótica capilar
 π_{int} = pressão oncótica intersticial

Em situações de aumento da P_{cap} ou diminuição da π_{cap} haverá passagem de líquido para o espaço intersticial (formando edema).

REGULAÇÃO DO VOLUME DO FEC — CONTROLE RENAL DO BALANÇO DE SÓDIO

Conforme já mencionado, por ser o íon sódio o principal cátion do meio extracelular e exercer pressão osmótica efe-

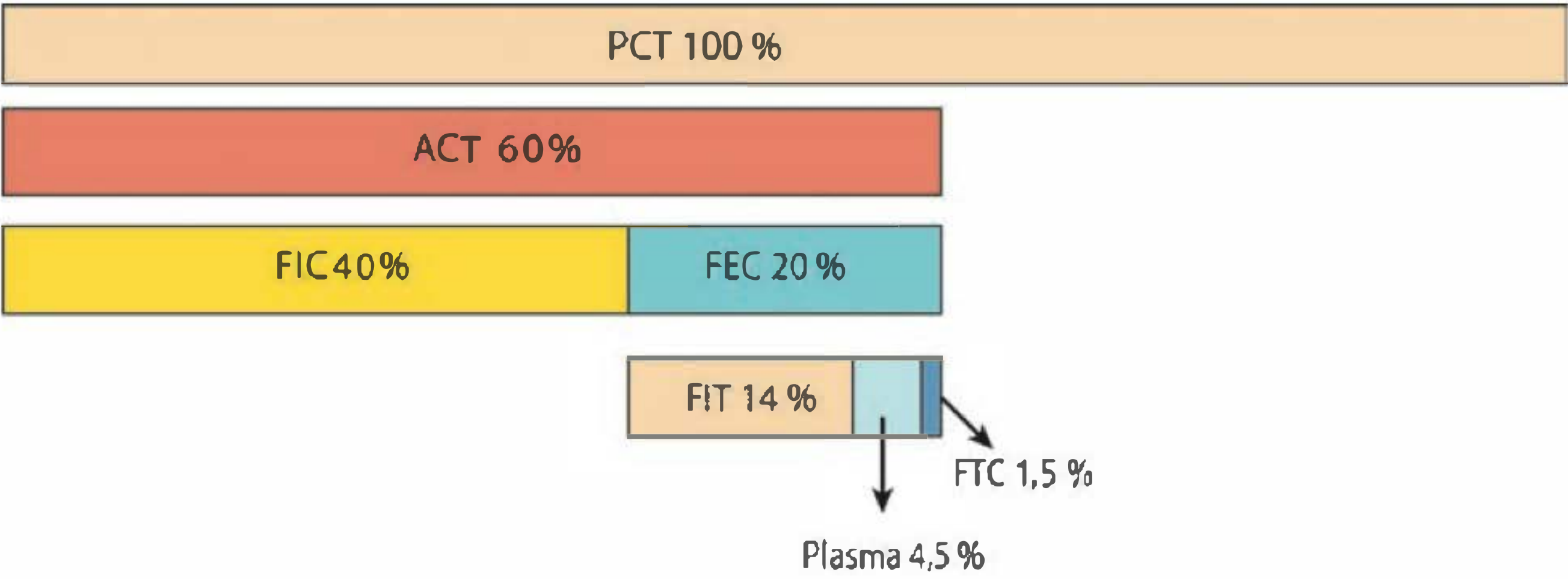


Fig. 40.2 Distribuição percentual da água entre os principais compartimentos do organismo a partir do peso corpóreo. ACT = água corporal total; FEC = fluido extracelular; FIC = fluido intracelular; FIT = fluido intersticial; FTC = fluido transcelular.

tiva, está diretamente associado ao volume desse compartimento, sendo a **massa corporal de sódio o fator determinante do volume do FEC**. Um balanço corporal de sódio positivo (ingestão maior que a excreção) representa uma situação em que ocorre ganho corpóreo deste íon, causando aumento do FEC (com hipervolemia) e edema. Balanço negativo, por sua vez, gera diminuição do FEC (com hipovolemia).

Um humano adulto normal ingere em média 8-10 g de sal (NaCl) por dia (sendo o peso molecular do NaCl = 58,8 g, isso corresponde a aproximadamente 140 a 170 mEq de sódio). Por outro lado, como a concentração plasmática média de sódio é de 140 mEq/L e a taxa de filtração glomerular é cerca de 120 mL/min, aproximadamente 175 L de ultrafiltrado são produzidos em 24 horas e 25.000 mEq de sódio são filtrados diariamente pelos rins. Menos de 1% da carga filtrada de sódio é eliminada pela urina, ou seja, a fração de excreção de sódio é menor que 1% e, conseqüentemente, a reabsorção ao longo do néfron é em torno de 99%.

A pressão arterial (PA) é igual ao produto do débito cardíaco (DC) pela resistência vascular periférica (RVP). Por sua vez, o DC depende do retorno venoso (RV), que está diretamente relacionado ao volume do FEC (volemia). Como o controle do balanço corporal de sódio é fundamental para a manutenção do FEC, este controle é também importante no controle da PA. Para tanto, o organismo dispõe de diferentes receptores para detecção de alterações da volemia. Há três tipos principais de receptores:

- a) **Receptores de volume** localizados nas paredes de grandes veias (como as veias cava e pulmonares) e átrios, que detectam alterações de 5-10% da volemia,

enviando sinais pela via dos nervos vago/glossofaríngeo para o sistema nervoso central.

- b) **Receptores de pressão (barorreceptores)** localizados nas paredes de grandes artérias (como arco aórtico e carótidas), que embora com menor sensibilidade que os anteriores, detectam alterações de 5-10% da pressão arterial (PA) e também enviam sinais através da inervação vagal para o SNC.

- c) **Receptores de pressão (barorreceptores) intra-renais**, localizados na face endotelial das arteríolas aferentes, junto ao aparelho justaglomerular, que detectam alterações de perfusão sanguínea renal. Em situações de hipovolemia e queda da PA ocorre estímulo para liberação de renina na circulação, ativando conseqüentemente a cascata do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que aumenta a PA tanto pela intensa vasoconstrição sistêmica que provoca como pelo aumento da reabsorção renal de sódio e, conseqüente, elevação do FEC. Em situações de hipervolemia a liberação de renina está inibida.

Frente a alterações do FEC, em resposta aos sinais advindos dos receptores descritos, são ativados diferentes sistemas efetores que podem causar aumento da volemia (mecanismos antinatriuréticos) ou sua diminuição (mecanismos natriuréticos), esquematizados na Figura 40.3.

Sistemas antinatriuréticos

O **sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)** é ativado a partir da liberação de renina pelas células do aparelho justaglomerular. Os principais estímulos para

Nível de ação	Sistemas antinatriuréticos	Sistemas natriuréticos
sistêmico	renina-angiotensina-aldosterona	peptídeos natriuréticos
	tônus simpático	caliceína-cinina
	HAD	adrenomedulina
parácrino/ autócrino	endotelina	urodilatina
	tromboxano	prostaglandinas
	adenosina	NO

Fig. 40.3 Principais sistemas envolvidos na reabsorção renal de sódio. HAD = hormônio antidiurético; NO = óxido nítrico.

liberação de renina são: hipoperfusão (ou isquemia) renal, estimulação β 1-adrenérgica e diminuição da concentração de NaCl no lúmen do túbulo distal reto percebida pelas células da mácula densa (mecanismo de auto-regulação renal denominado **balanço túbulo-glomerular**).

Na circulação a renina cliva a porção N-terminal do angiotensinogênio, oligopeptídeo de origem predominantemente hepática, formando o decapeptídeo angiotensina I. Este, pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), é clivado também na porção N-terminal, formando o octapeptídeo angiotensina II (Ang II). Outros peptídeos, como Ang III, Ang IV e Ang (I-VII), também podem ser formados através da ação de outras enzimas presentes em diversos tecidos, denominadas endopeptidases neutras, aminopeptidases e carboxi-peptidases. A Ang II é o peptídeo ativo mais bem conhecido (Figura 40.4).

A Ang II se liga a receptores com sete domínios transmembranais acoplados à proteína G denominados AT_1 e AT_2 . Suas principais ações são:

- Vasoconstrição arterial sistêmica com aumento da RVP (via AT_1). Através deste efeito a Ang II exerce importante papel na gênese da hipertensão arterial sistêmica, uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo;
- Vasoconstrição arterial renal com diminuição do fluxo sanguíneo renal (FSR), acompanhada de contração das células mesangiais com redução do K_f e RFG. É importante lembrar que a Ang II contrai preferencialmente a arteríola eferente, aumentando a pressão capilar glomerular e, portanto, o RFG. Esta

ação local minimiza a queda do RFG provocada pelo baixo FSR;

- Aumento da reabsorção renal de sódio. Isto pode ocorrer diretamente, por aumento da reabsorção tubular de sódio (como pelo estímulo das atividades $(Na^+ + K^+)$ -ATPásica e Na^+ -ATPásica no túbulo proximal) ou indiretamente, por estímulo da síntese e secreção de aldosterona, que promove reabsorção distal de sódio;
- Indução da proliferação celular. Um dos efeitos da Ang II é a indução do crescimento celular por ação pró-mitogênica, estimulando, por exemplo, a proliferação de fibroblastos. Este efeito de substituição de tecido normal por fibroblastos prejudica o funcionamento de diversos tecidos, contribuindo para o estabelecimento de doenças (como as glomerulonefrites).

A **aldosterona** é um hormônio mineralocorticoide produzido na zona glomerulosa das glândulas adrenais a partir da corticosterona. Os principais estímulos para sua síntese e liberação na circulação são: ACTH, aumento sérico do potássio e ação da Ang II. A ação da aldosterona nos rins se dá através de receptores citoplasmáticos presentes em células do túbulo contorcido distal e túbulo coletor. A aldosterona aumenta a síntese e a inserção de canais epiteliais de sódio (ENaC) na membrana luminal, favorecendo a reabsorção de sódio e a secreção de potássio no néfron distal, além de estimular a secreção de hidrogênio e consequente acidificação urinária.

O **sistema nervoso autonômico simpático** é ativado em situações de hipovolemia, como já citado. Catecolaminas, como adrenalina e noradrenalina, atuam sobre receptores adrenérgicos promovendo redução do RFG por vasoconstrição aferente (via receptor β) e aumentando a liberação de renina (via receptor β 1).

O **hormônio antidiurético (HAD)** ou arginina-vasopressina está primariamente relacionado à regulação da osmolalidade do FEC, atuando nos mecanismos de concentração/diluição da urina. Nas situações de grande hipovolemia (geralmente com perdas acima de 10%), pela ação de Ang II no sistema nervoso central, ocorre estimulação não-osmótica para a liberação de HAD. Os receptores de volume e barorreceptores, já referidos, sinalizam através da via vagal o hipotálamo, levando ao aumento da secreção de HAD. O HAD atua sobre receptores de membrana acoplados à proteína G. Seus principais efeitos são vasoconstrição arterial sistêmica (via receptor V_1), diminuindo assim o RFG, e aumento da reabsorção renal de água (via receptor V_2).

A **endotelina**, o **tromboxano A_2** e a **adenosina** são exemplos de substâncias produzidas nos próprios rins e que atuam em células vizinhas (ação parácrina) ou na própria célula (ação autócrina). Seus efeitos antinatriuréticos podem ser mediados por vasoconstrição ou por ação tubular direta, modulando a atividade de transportadores iônicos.

Além desses fatores neuroendócrinos, **fatores físicos**, como o balanço glomérulo-tubular, também permitem ajuste na excreção renal de sódio. Em situações de retração do FEC ou hipovolemia, o aumento da concentração das proteínas plasmáticas nos capilares peritubulares

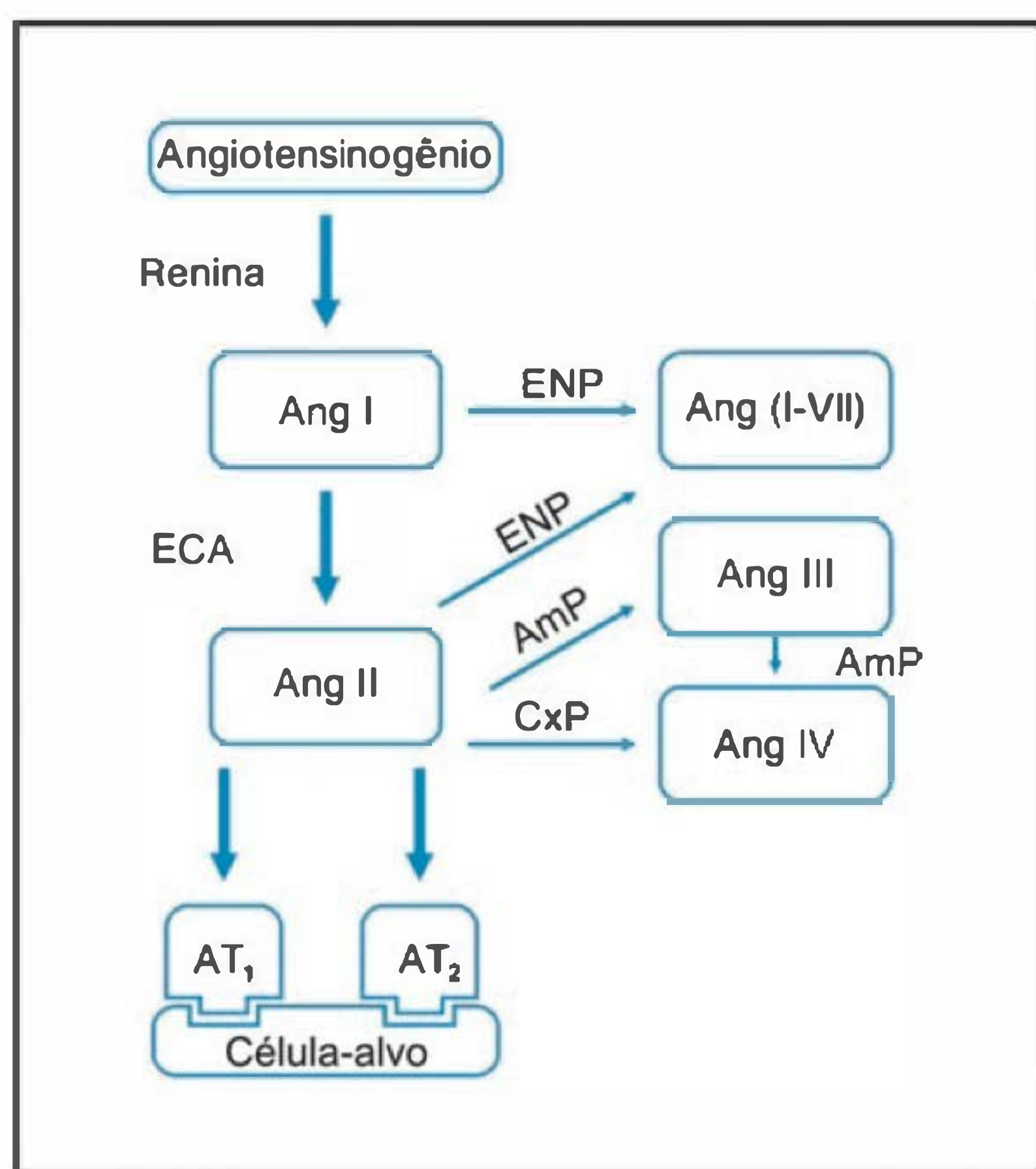


Fig. 40.4 Formação das principais angiotensinas. ECA = enzima conversora de angiotensina; ENP = endopeptidase neutra; AmP = aminopeptidase; CxP = carboxi-peptidase; AT_1 e AT_2 = receptores de angiotensina II.

favorece maior reabsorção de fluido no túbulo proximal (forças de Starling), ocorrendo o inverso na expansão volêmica.

Sistemas natriuréticos

Os **peptídeos natriuréticos** compreendem:

1. **Peptídeo natriurético atrial (ANP)**: O ANP é o mais importante desta classe de substâncias natriuréticas. Sintetizado em miócitos cardíacos, o ANP contém 28 aminoácidos e é secretado em resposta ao estiramento do átrio decorrente do aumento do retorno venoso, que pode estar associado ao aumento do volume do FEC. Hormônios como glicocorticóides, HAD e adrenalina também estimulam a secreção de ANP. O ANP se liga a receptores de membrana acoplados a guanilato-ciclase (GC) que aumentam os níveis citossólicos de GMPc. Os receptores estão localizados principalmente nos vasos e nos glomérulos e são classificados como: GC-A, GC-B ou CR (receptor de *clearance*). Os principais efeitos do ANP são:

- a) Aumento da natriurese/diurese por vasodilatação da arteríola aferente e aumento do K_f , levando ao aumento do RFG, além da diminuição da hipertonicidade medular por vasodilatação de *vasa recta*;
- b) Inibição do SRAA, HAD e endotelina, antagonizando seus efeitos antinatriuréticos;
- c) Vasodilatação sistêmica, favorecendo hipotensão arterial e aumentando a permeabilidade vascular, o que leva à formação de edema.

2. **Peptídeo natriurético cerebral (BNP)**, semelhante ao ANP, é formado por 32 aminoácidos, sendo sintetizado e liberado constitutivamente pelos ventrículos cardíacos. Sua denominação decorre do fato de ter sido inicialmente descrito em cérebro de porco. Seus efeitos são semelhantes aos do ANP, agindo sobre o mesmo receptor GC-A.

3. **Peptídeo natriurético tipo C (CNP)**, sintetizado no SNC, age sobre o receptor GC-B e possui efeitos antiproliferativos e vasodilatadores. Não há relatos de sua ação nos rins.

Outro sistema natriurético importante é o **sistema caliceína-cinina**. As cininas foram descobertas em 1949 por um brasileiro (o Professor Maurício Rocha e Silva, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto), a partir de estudos realizados com veneno de cobra. Neste sistema as cininas, peptídeos com alto poder vasodilatador, são formadas pela ação de proteases, denominadas caliceínas, a partir de cininogênios (glicoproteínas sintetizadas no fígado e que podem ser de alto ou baixo peso molecular). Este processo pode ocorrer tanto no plasma, através da caliceína plasmática, como nos diversos tecidos, através da caliceína tissular. Os produtos dessas clivagens são a calidina (formada a partir do cininogênio de baixo peso molecular) e as cininas (formadas a partir do cininogênio de alto peso molecular ou da própria calidina). As cininas agem através de receptores de membrana B_1R e B_2R , sendo o B_1R expresso principalmente em condições inflamatórias, enquanto o B_2R é distribuído de forma constitutiva. Seus efeitos principais são vasodilatação sistêmica e renal, causando hipotensão arterial, aumento do RFG e diurese, além da diminuição direta da reabsorção tubular de sódio. As cininas são degradadas

por diversas enzimas, dentre elas as cininases, cujo subtipo II é a própria ECA.

A **adrenomedulina** é um polipeptídeo sintetizado em diversos tecidos (como a medula das glândulas adrenais) e também nos glomérulos e túbulos distais e coletores. Suas ações são menos conhecidas, possuindo efeito natriurético e diurético por aumentar o RFG e possivelmente diminuir a reabsorção tubular de sódio.

A **urodilatina** também é um peptídeo natriurético mais potente que o peptídeo atrial natriurético, com produção e ação local no rim. É sintetizada nas células tubulares do néfron distal, agindo principalmente sobre o ducto coletor medular interno, bloqueando canais luminiais de sódio (ENaC, sensível ao amiloride), podendo também atuar no túbulo proximal. Seus efeitos são mediados pelos receptores GC-A.

As **prostaglandinas** vasodilatadoras, como PGE_2 e PGI_2 (prostaciclina), sintetizadas a partir de fosfolipídios de membrana, e o óxido nítrico (NO), sintetizado a partir da L-arginina, são exemplos de substâncias produzidas localmente que exercem ações natriuréticas por diversos mecanismos, tais como: aumento do K_f decorrente do relaxamento das células mesangiais, vasodilatação dos vasos retos, promovendo diluição do interstício medular com perda da hipertonicidade, e diminuição da reabsorção do íon de Na^+ através da modulação de transportadores iônicos presentes no epitélio tubular. Por exemplo, em situações nas quais o sistema renina-angiotensina-aldosterona está ativado, causando intensa vasoconstrição sistêmica, incluindo a região intra-renal, as prostaglandinas são essenciais para manter a adequada irrigação sanguínea renal através de seus efeitos vasodilatadores, que ocorrem seletivamente nesse território, garantindo a manutenção da função desse órgão. Caso sua produção seja bloqueada com drogas como os antiinflamatórios não-esteroidais, poderá ocorrer dano celular e desenvolvimento de insuficiência renal aguda.

Além dos sistemas natriuréticos discutidos, o aumento da pressão arterial sistêmica aumenta a eliminação urinária de sódio através do mecanismo fisiológico conhecido como **natriurese pressórica**. A elevação da pressão arterial gera aumento na pressão de perfusão renal que pode ser transmitida diretamente aos capilares peritubulares e à circulação medular através de *shunts* que comunicam os vasos pré-glomerulares com os vasos retos. O aumento do fluxo sanguíneo nos vasos retos promove diluição medular com prejuízo dos mecanismos de concentração urinária. O efeito final é o aumento da diurese e da natriurese, levando à redução da massa corporal de sódio.

A Figura 40.5 resume as respostas do organismo em situação de diminuição da ingestão de sódio.

REGULAÇÃO DA OSMOLALIDADE DO FEC — CONTROLE RENAL DO BALANÇO DE ÁGUA

Enquanto o controle do volume do FEC é determinado pelo balanço corpóreo do sódio, através dos sistemas natriuréticos e antinatriuréticos descritos anteriormente, a regulação da osmolalidade do FEC é determinada pelo balanço corpóreo da água. Para que haja equilíbrio hídrico no organismo, a ingestão de água deve ser igual à sua perda. O

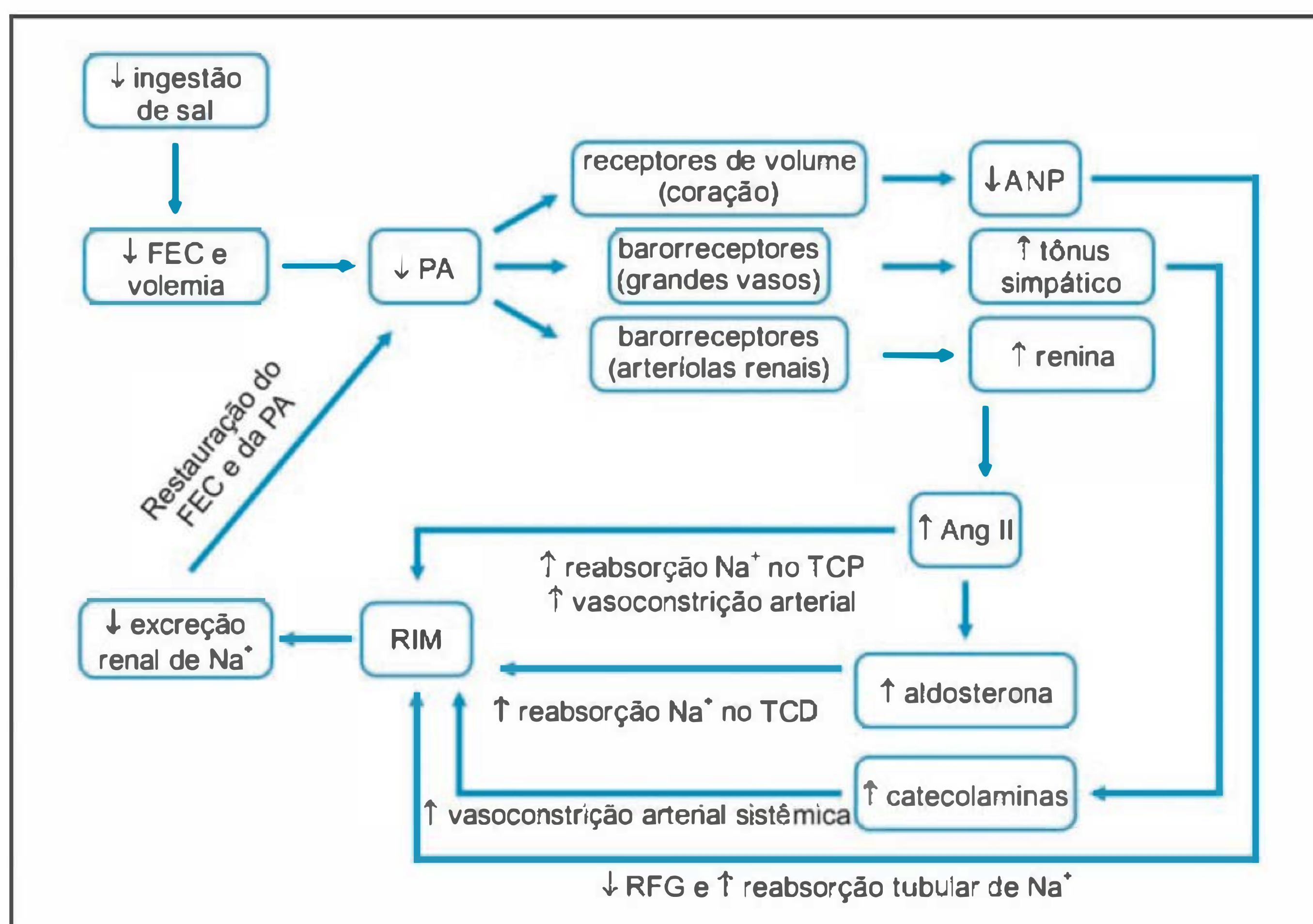


Fig. 40.5 Balanço de sódio: exemplo de ativação dos sistemas antinatriuréticos. FEC = fluido extracelular; PA = pressão arterial; ANP = peptídeo natriurético atrial; TCP = túbulo contorcido proximal; TCD = túbulo contorcido distal.

ganho de água pode ocorrer através da ingestão direta de líquidos ou indiretamente, através de alimentos sólidos, que também a contêm. Por outro lado, os metabolismos de glicídios, lipídios e proteínas geram água, causando um ganho endógeno de cerca de 400 mL/dia. As perdas ocorrem através da eliminação de urina ou fezes (perdas obrigatórias) ou por evaporação cutânea ou respiratória (perdas insensíveis). No adulto, as perdas hídricas cutâneas e respiratórias somadas às gastrintestinais correspondem a aproximadamente 1.000 mL/dia, sendo o restante eliminado pela urina. Os rins são fundamentais para o equilíbrio hídrico, uma vez que, através da produção de urina diluída, podem eliminar o excesso de água ingerida ou, pela formação de urina concentrada, poupá-la em situações de carência de água.

O balanço hídrico do FEC é determinado através da concentração plasmática de sódio, que reflete, em última análise, a concentração de água do FEC; situações de hipernatremia significam déficit de água (hipo-hidratação) e situações de hiponatremia significam excesso de água (hiper-hidratação). Disto emergem dois conceitos importantes: a **manutenção do volume do FEC depende da regulação da massa (quantidade) corporal total de sódio (balanço de sódio)**, enquanto a **manutenção da osmolalidade depende da concentração plasmática de sódio (balanço de água)**.

A osmolaridade plasmática (P_{osm}) normal é da ordem de 285 mOsm/kg. Devido à baixa permeabilidade das membranas biológicas ao íon sódio e à existência de sistemas que o transportam ativamente de dentro da célula para o meio extracelular, a concentração plasmática de sódio é o principal determinante da P_{osm} . A regulação da P_{osm} é realizada por dois mecanismos: sede e reabsorção renal de

água, que determinam, respectivamente, a taxa de ingestão e de excreção renal da água.

Mecanismo de sede

Osmorreceptores localizados nas regiões anterior e ventromedial do hipotálamo (órgão vascular da lâmina terminal) detectam alterações de 1-2% da osmolaridade plasmática (P_{osm}). Quando a P_{osm} aumenta acima de 285 mOsm/kg, a desidratação relativa dos osmorreceptores gera sinalização neuronal para o córtex cerebral, estimulando a sede. Com a ingestão de água e normalização da P_{osm} , o estímulo é cessado. Interessante notar que antes da absorção gastrintestinal, há sensores na mucosa oral que, através da via aferente do nervo glossofaríngeo, levam ao alívio provisório da sensação de sede. Este mecanismo é importante para que a ingestão de água não seja maior do que a necessária, uma vez que a osmolalidade do plasma só será ajustada posteriormente à completa absorção intestinal da água ingerida. Outros estímulos não-osmóticos podem provocar sede, tais como: depleção do volume plasmático maior que 10%, via barorreceptores, angiotensina II e boca seca.

Reabsorção e excreção renal de água

Apesar de grande parte de água filtrada no néfron ser reabsorvida no túbulo contorcido proximal de forma isotônica, esta reabsorção proximal é dependente da reabsorção de soluto. A reabsorção ou excreção de água independente de soluto ocorre no néfron distal (túbulo coletor) na presença ou ausência do **hormônio antidiurético (HAD)**, respectivamente.

A osmolaridade urinária (U_{osm}) varia de 50 a 1.200 mOsm/kg. Quando a U_{osm} for menor que a P_{osm} a urina é

hipotônica, e quando a U_{osm} for maior que a P_{osm} a urina é hipertônica. Se o rim perder a capacidade de concentração/diluição a urina será isotônica ao plasma (isostenúria). Em condições fisiológicas, por exemplo, se um indivíduo precisa excretar 600 mOsm de solutos diários, será necessário um mínimo de 500 mL de urina utilizando a capacidade máxima de concentração. Por outro lado, é possível ocorrer diurese de até 15 a 20 litros diários graças à capacidade máxima de diluição associada ao aumento da ingestão hídrica.

O mecanismo aferente de detecção da P_{osm} é o mesmo para a sede e depende de osmorreceptores hipotalâmicos. Um aumento da P_{osm} estimula osmorreceptores, os quais emitem sinais através de neurotransmissores (como GABA e taurina) para os núcleos supra-ópticos e paraventriculares. O HAD sintetizado nesses núcleos é transportado para a neuro-hipófise, onde é secretado para a circulação. Além do estímulo osmótico, diversos estímulos não-osmóticos podem liberar HAD: hipovolemia importante (maior que 10% do volume plasmático), dor, náusea, estresse e hipóxia, entre outros.

O HAD, constituído de nove aminoácidos, age através de receptores de membrana acoplados à proteína G. Quatro receptores já foram descritos: V_1 , V_2 , V_3 e V_4 , sendo os receptores V_1 e V_2 os mais conhecidos. A ação periférica de vasoconstrição induzida pelo HAD (daí também ser chamado de vasopressina na espécie humana) é mediada pelo receptor V_1 , enquanto a ação renal do HAD na reabsorção de água é mediada pelo receptor V_2 . O receptor V_2 está presente nas membranas basolaterais das células do túbulo coletor cortical e medular e no túbulo distal reto, sendo acoplado à via de sinalização intracelular da proteína Gs/AMPC/PKA.

Os principais efeitos do HAD no rim são:

- aumento da permeabilidade hidráulica do túbulo coletor através da inserção de canais de água chamados **aquaporinas** (AQP) nas membranas luminais (AQP₂) e basolaterais (AQP₃ e AQP₄);
- estímulo do transportador tríplice (Na/K/2Cl) no túbulo distal reto, favorecendo a produção da hipertonicidade medular;
- estímulo do transporte de uréia no túbulo coletor medular interno através da maior expressão do transportador UTA₁, favorecendo a manutenção da hipertonicidade medular pela recirculação da uréia.

O eixo hipotalâmico-hipofisário-renal, através do HAD e suas ações no néfron distal, é o sistema responsável pelo balanço de água e regulação da osmolalidade/tonicidade do FEC.

Por exemplo, situações com liberação inadequada do HAD ou diminuição da resposta do rim à sua ação levam a estados de poliúria com hipernatremia denominados *diabetes insipidus* central ou nefrogênico, respectivamente. Por outro lado, maior secreção de HAD causa reabsorção aumentada de água, produzindo hiponatremia.

Mecanismos de diluição e concentração da urina

Como dito anteriormente, a formação de urina concentrada ou diluída é dependente dos segmentos distais do néfron, pois a reabsorção proximal de água é isosmótica.

O plasma é ultrafiltrado no glomérulo aproximadamente a 300 mOsm/kg. No final do túbulo proximal o fluido tubular mantém a mesma osmolaridade, em decorrência da reabsorção isosmótica de água, o que ocorre graças à presença de aquaporinas do tipo 1 na membrana luminal dessas células. Na porção descendente da alça de Henle, altamente permeável à água, pela presença das mesmas aquaporinas, o fluido tubular vai se concentrando em equilíbrio com o meio hipertônico do interstício medular até alcançar seu valor máximo na dobradura da alça. Nos ramos fino ascendente e túbulo distal reto, todavia, a membrana luminal é impermeável à água, onde estão ausentes as aquaporinas. Em decorrência disso, a reabsorção de solutos que aí ocorre faz com que o fluido tubular seja progressivamente diluído até alcançar 50-100 mOsm/kg no final do túbulo distal reto. Por essa razão são denominados segmentos diluidores do néfron. Se não houver reabsorção de água no túbulo coletor, a urina terá a mesma osmolalidade final em torno de 50-100 mOsm/kg, ou seja, hipotônica em relação ao plasma. Já para a urina ser concentrada, a água deverá ser reabsorvida no túbulo coletor, e para isto é necessário tanto a hipertonicidade do meio intersticial como o túbulo cortical ser permeável à água. Nestas condições, a osmolalidade urinária pode atingir seus valores máximos, em torno de 1.200 mOsm/kg, ou seja, hipertônica ao plasma.

A formação de um meio hipertônico na medula renal em decorrência da reabsorção de solutos sem água que ocorre nos segmentos diluidores é fundamental para a reabsorção passiva de água no túbulo coletor. Este segmento do néfron pode ser tanto impermeável como permeável à água, o que depende da inserção de aquaporinas do tipo 2 nas membranas luminais através da ação do hormônio antidiurético (HAD). Quando isto ocorre, a água é reabsorvida osmoticamente da luz tubular para o interstício hipertônico, retornando daí à circulação sistêmica pelos vasos retos.

A compreensão dos mecanismos envolvidos na formação da hipertonicidade medular é de grande importância. Em 1942 foi proposto pela primeira vez o sistema contracorrente multiplicador da alça de Henle. Esse modelo é baseado no fato de a estrutura da alça proporcionar a possibilidade de o fluido tubular percorrer a segunda parte desse caminho em sentido oposto ao primeiro: a urina se concentraria no ramo descendente (permeável à água, impermeável aos solutos) e se diluiria no ramo ascendente (impermeável à água e permeável aos solutos). Este modelo permitiu um primeiro entendimento, do ponto de vista físico-químico e termodinâmico, dos possíveis mecanismos envolvidos na criação de dois gradientes osmóticos: um gradiente vertical de osmolalidade observado no eixo córtico-medular e um gradiente horizontal entre o ramo ascendente da alça de Henle e o interstício.

A origem deste modelo reside na analogia estabelecida com o modelo de contracorrente térmico, descrito no final do século 19. Ele é derivado da observação de que, ao longo das pernas e braços, o sangue arterial se esfria enquanto o venoso se aquece, havendo uma troca térmica entre eles. Esta troca é facilitada pelo fato de esses vasos estarem justapostos, em região profunda, termicamente protegidos do meio externo, e apresentarem fluxos com direções opostas. A principal limitação desse modelo é a

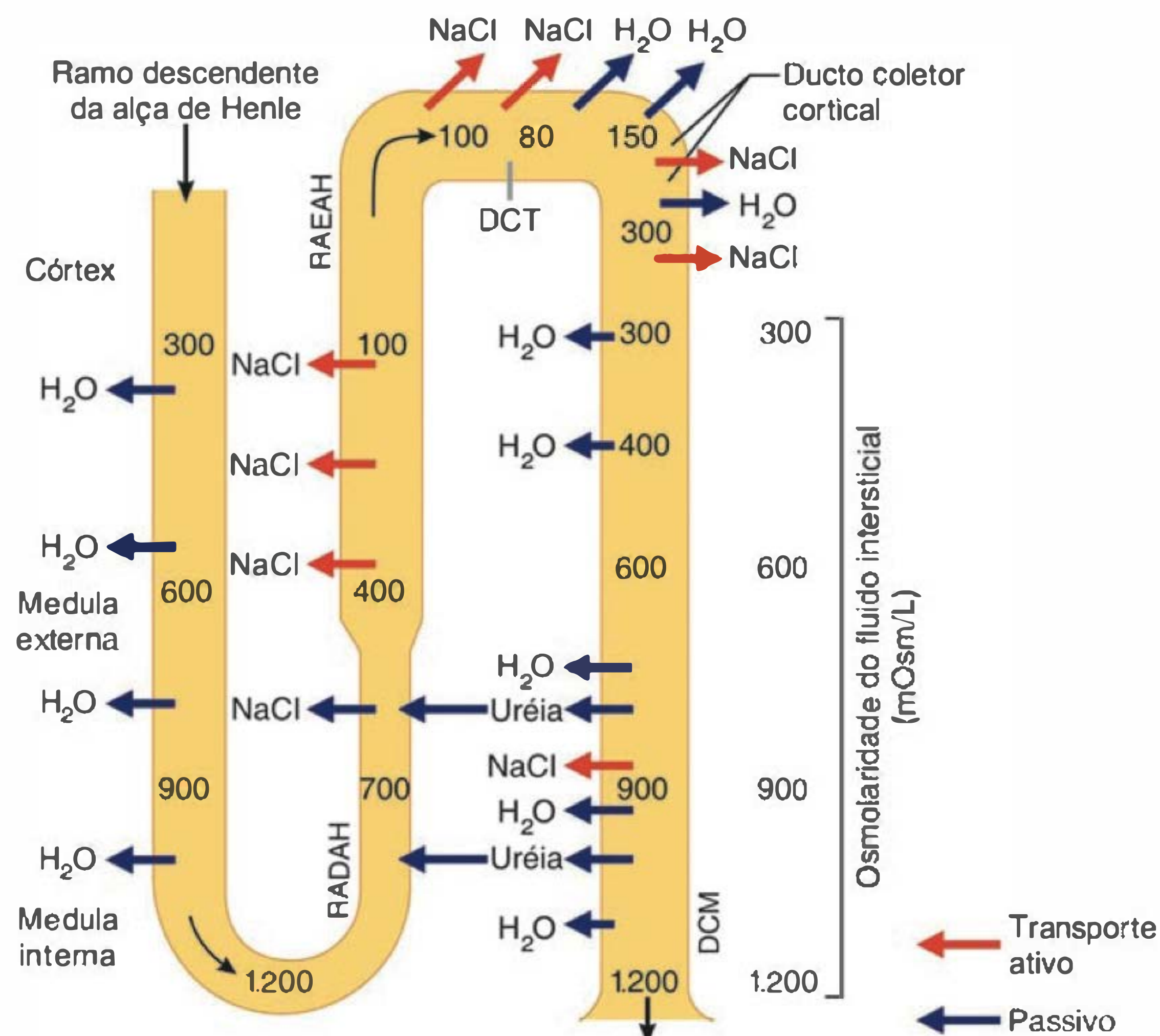


Fig. 40.6 No túbulo distal reto o transporte tríplice, presente na membrana luminal, associado à $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)\text{ATPase}$ e canais de cloreto presentes na membrana basolateral, gera um fluxo transtubular de NaCl que, devido à impermeabilidade à água desse segmento, dilui o fluido tubular e concentra o interstício. Esse fenômeno, chamado de efeito unitário, inicia na medula externa uma série de eventos que geram o gradiente córtico-medular de tonicidade. Devido à hipertonicidade da medula externa, criada por esse processo, na presença de HAD ocorre reabsorção de água no túbulo cortical medular externo, o que possibilita que a uréia se concentre progressivamente ao longo dessa porção do néfron, gerando um gradiente químico entre a luz tubular e o interstício. Por outro lado, através de canais específicos, também sensíveis ao HAD, cuja densidade vai crescendo ao longo da medula interna e papila, a uréia pode ser reabsorvida para o interstício a favor do gradiente de concentração gerado nas porções anteriores do túbulo coletor. Igualmente a favor de gradiente químico, a uréia concentrada no interstício medular pode ser secretada, pelos mesmos canais sensíveis ao HAD, na porção fina ascendente da alça de Henle, completando o ciclo de sua recirculação. Outros detalhes são discutidos no texto. HAD = hormônio antidiurético.

de atribuir características uniformes a estruturas tão diversas como a porção fina ascendente da alça de Henle e o túbulo distal reto.

A reabsorção de NaCl no túbulo distal reto, epitélio impermeável à água, inicia a formação da hipertonicidade do interstício medular. Isto ocorre através do cotransportador tríplice ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$), presente na membrana luminal, cuja atividade é estimulada por ação do HAD.

Quadro 40.1 A conservação da água

Evolutivamente foi fundamental para os animais terrestres o desenvolvimento de mecanismos de conservação de água. Por exemplo, os seres humanos, capazes de concentração máxima urinária em torno de 1.200 mOsm/kg, não podem viver mais do que poucos dias distantes da água. Já alguns animais do deserto, como certos roedores, concentram a urina até 3.000 mOsm/kg, permitindo maior adaptação ao seu habitat. Por outro lado, a diluição urinária em torno de 50 mOsm/kg é possível na maioria dos mamíferos.

A $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)\text{ATPase}$ presente na membrana basolateral dessas células, através do consumo de energia metabólica, retira o sódio do interior da célula, transferindo-o para o interstício, criando assim o gradiente de sódio que mobiliza a passagem eletroneutra dos íons sódio, potássio e cloreto da luz tubular para o interior celular através do transportador tríplice, um sistema ativo secundário. Esse fluxo transtubular de cloreto de sódio constitui o assim chamado efeito unitário. Esse modelo, ainda que determinasse o mecanismo iniciador do processo de concentração do interstício medular, não explicava como essa concentração era crescente ao longo do eixo córtico-medular a despeito de o epitélio das porções finas da alça de Henle, presentes nas regiões da medula interna e papila, não apresentar características compatíveis com transporte ativo de monta (dada a baixa irrigação dessa região da medula renal e pelo aspecto das células, praticamente desprovidas de mitocôndrias).

Posteriormente, em 1972, a partir da observação de que a uréia recircula entre os túbulos coletores e a porção fina ascendente da alça de Henle, foi proposto um novo modelo, denominado “passivo”, para explicar a formação da hipertonicidade na medula interna.

Como é mostrado na Figura 40.6, a uréia se concentra na luz do túbulo coletor cortical graças à reabsorção de água que ocorre através da aquaporina 2 inserida na membrana luminal pela ação do HAD. Uma vez concentrada no túbulo coletor, ao atingir as regiões medular interna e papilar, pode ser reabsorvida para o interstício a favor de gradiente de concentração através de canais específicos sensíveis ao HAD. Assim, estando concentrada no interstício medular, também a favor de gradiente químico e através dos mesmos canais, a uréia é secretada na porção fina ascendente da alça de Henle. Deve ser observado que, na medida em que o íon sódio vai sendo reabsorvido ao longo da alça de Henle, a uréia vai se tornando um importante osmólito na luz tubular. Assim sendo, não só a recirculação da uréia contribui na geração da hipertonicidade medular através de seu transporte passivo, como permite uma maior reabsorção do íon sódio, também passivamente, a favor de seu gradiente de concentração, na porção fina ascendente da alça de Henle, o que contribui igualmente para a formação da hipertonicidade medular. Esses mecanismos, denominados multiplicadores, são diretamente dependentes do efeito unitário, derivado da reabsorção de NaCl através do epitélio do túbulo distal reto, impermeável à água, que ocorre pela associação do cotransportador triplíce, presente na membrana luminal, à $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)\text{ATPase}$ presente na membrana basolateral dessas células, como descrito anteriormente.

A concentração de NaCl do fluido tubular na alça fina ascendente seria maior do que no interstício, devido à abstração de água verificada ao longo da porção fina descendente pela hipertonicidade do interstício. Isto é possível devido à alta permeabilidade à água deste epitélio, decorrente da presença de aquaporina do tipo 1 na membrana luminal de suas células, associada à baixa permeabilidade à uréia. Por outro lado, a concentração de uréia seria maior no interstício do que no fluido tubular presente no interior do segmento ascendente fino da alça de Henle. Essa maior concentração de uréia no interstício se deve à sua recirculação. Assim sendo, ocorre reabsorção passiva de NaCl para o interstício e secreção de uréia na luz tubular.

Os vasos retos possuem papel importante na manutenção da hipertonicidade medular. Além do baixo fluxo sanguíneo direcionado à medula (menor que 10% do fluxo total), sua organização em porções descendente e ascendente, semelhante à alça de Henle, também configura um sistema de contracorrente. Este sistema denominado contracorrente permutador funciona da seguinte forma: o sangue na porção descendente perde água para o interstício hipertônico (através de aquaporina do tipo 1) e ganha soluto, aumentando progressivamente a concentração de solutos no plasma, equilibrando-se com o interstício. Então, na porção ascendente, ocorre o inverso, com entrada de água no vaso e saída de solutos para o interstício. Como a entrada de água na porção ascendente é maior que a saída na descendente, a resultante do processo é a remoção de água (e solutos) para a circulação sistêmica, com manutenção do interstício hipertônico.

O fluxo sanguíneo medular pode aumentar por vasodilatação dos vasos retos (que pode se dar, por exemplo, pela ação de prostaglandinas e NO) ou por elevação da pressão hidrostática. Isto altera o balanço entre as pressões hidrostática e oncótica através da parede do capilar,

levando à perda de água para o interstício. Este processo de dissipação da hipertonicidade medular, denominado lavagem medular, diminui a capacidade reabsortiva renal de água e até mesmo de solutos, promovendo maior diurese. Por exemplo, na natriurese pressórica, o aumento do fluxo sanguíneo medular causa diluição medular e, conseqüentemente, maior perda de água e solutos na urina.

Além dos mecanismos de formação e manutenção da hipertonicidade medular pelos sistemas já descritos (contracorrente, recirculação da uréia e papel dos vasos retos), mecanismos de adaptação das células do túbulo coletor medular ao estresse hipertônico também são fundamentais. Para sobrevivência dessas células em meio hipertônico, diversos solutos orgânicos são sintetizados para manter a osmolalidade intracelular elevada, tais como sorbitol, betaína e mioinositol. O controle da transcrição dos genes desses solutos orgânicos se dá através da proteína ligadora do elemento de resposta osmótica ou tonicidade (OREBP ou TonEBP). Esta proteína, assim como o HAD, é capaz de modular diretamente a expressão de aquaporinas e transportadores de uréia, influenciando o mecanismo de concentração urinária.

A partir do entendimento dos mecanismos de diluição e concentração urinários, três conceitos são importantes: *clearance* osmolar (C_{OSM}), *clearance* de água livre ($C_{\text{H}_2\text{O}}$) e transporte renal de água pelo túbulo coletor ($T^{\text{C}}_{\text{H}_2\text{O}}$).

O C_{OSM} é o volume virtual de plasma, totalmente depurado de osmoles, por minuto. Em outras palavras, seria o volume de plasma que conteria todos os solutos excretados na urina em um minuto. Isso corresponde, também, ao volume de urina necessário para excretar todos os solutos nela contidos na mesma concentração do plasma. Como qualquer *clearance*, pode ser calculado pela fórmula:

$$C_{\text{OSM}} = (U_{\text{OSM}} \times V) / P_{\text{OSM}} \quad (40.2)$$

Onde V = fluxo urinário (mL/min); U_{OSM} = osmolaridade da urina; P_{OSM} = osmolaridade do plasma.

O $C_{\text{H}_2\text{O}}$ representa o volume virtual de urina sem solutos que ocorre na situação em que o fluxo urinário é maior que o C_{OSM} . Em outras palavras, é a quantidade de água excretada que faz com que a urina seja mais diluída do que o plasma. Ele é calculado como a diferença entre o fluxo urinário e o C_{OSM} :

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C_{\text{OSM}} \quad (40.3)$$

O $T^{\text{C}}_{\text{H}_2\text{O}}$ representa o volume de água reabsorvida no túbulo coletor que ocorre na situação em que o fluxo urinário é menor que o C_{OSM} . Ele é calculado como a diferença entre o C_{OSM} e o fluxo urinário:

$$T^{\text{C}}_{\text{H}_2\text{O}} = C_{\text{OSM}} - V \quad (40.4)$$

Assim, em relação à concentração urinária, um indivíduo pode apresentar três situações diferentes: (1) urina isotônica, com fluxo urinário igual ao *clearance* osmolar; (2) urina hipotônica ou diluída, com fluxo urinário maior que o *clearance* osmolar, ou seja com *clearance* de água livre; (3) urina hipertônica ou concentrada, com fluxo urinário menor que o *clearance* osmolar, ou seja, com transporte renal de água reabsorvida pelo túbulo coletor (ou *clearance* de água livre negativo).

LEITURA ADICIONAL

1. Jougasaki M, Burnnet JC. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life Sci* 2000; 66:855-872.
2. Knepper MA. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am J Physiol* 1997; 272 (*Renal Physiol* 41): F3-F7.
3. Lam AKM, Ko BCB, Tam S *et al*. Osmotic response element-binding protein (OREBP) is an essential regulator of the urine concentrating mechanism. *J Biol Chem* 2004; 279:48048-48054.
4. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38(2):635-638.
5. Sands JM, Kokko JP. Current concepts of the countercurrent multiplication system. *Kidney Int* 1996; 50(suppl 57):S93-99.

CAPÍTULO 41

MECANISMOS RENAIS E RESPIRATÓRIOS DE REGULAÇÃO DO pH

Paulo Ivo Homem de Bittencourt Júnior

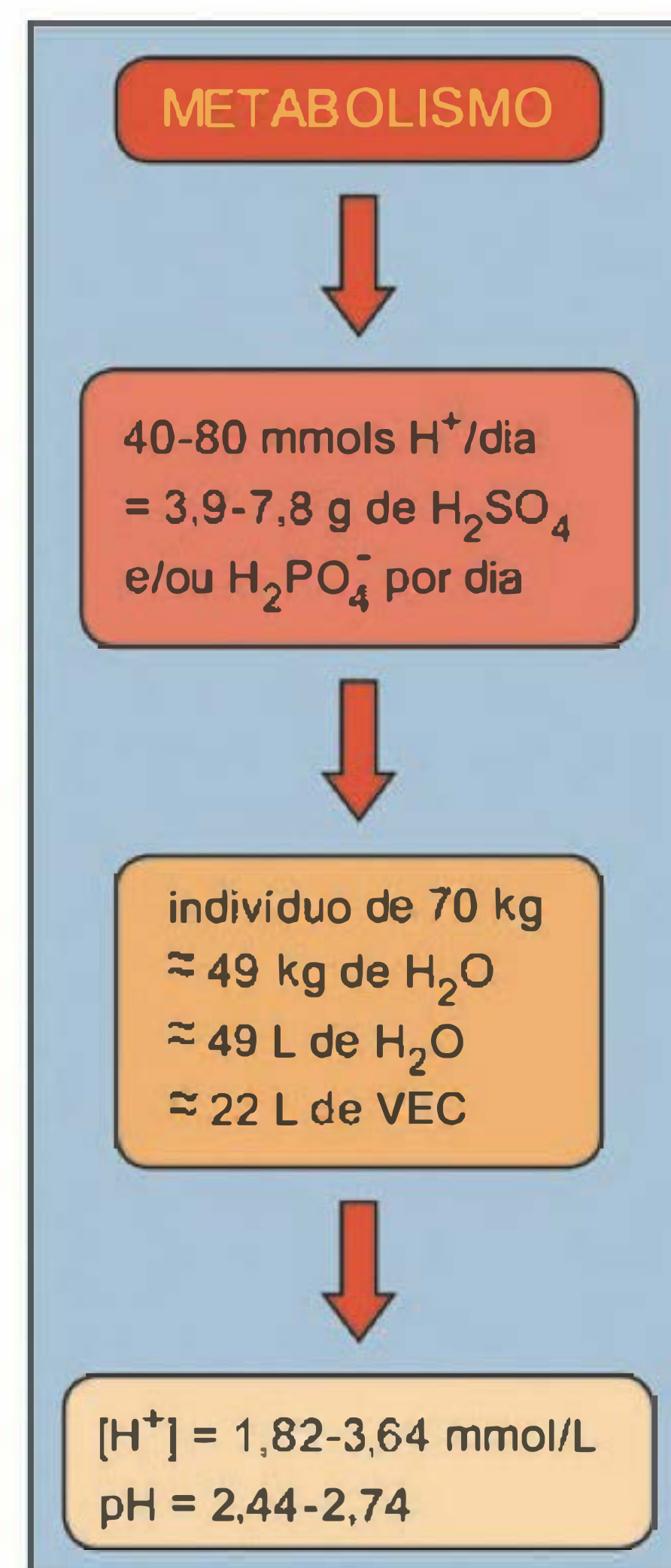
Produção e eliminação de ácidos do organismo
Concentração de íons hidrogênio em soluções aquosas e fluidos biológicos: conceito de pH
Equilíbrios químicos de ácidos fracos e bases fracas: equação de Henderson-Hasselbalch
Impedindo distorções do pH nas soluções: sistemas tampões
Sistemas tampões abertos e fechados: o tampão bicarbonato
Eliminação do excesso de ácidos do organismo: os rins na regulação do equilíbrio ácido-básico
Mecanismos de acidificação urinária
Importância da eliminação renal de amônio e papel da glutamina
Distúrbios ácido-básicos e respostas compensatórias
Acidose metabólica
Alcalose metabólica
Acidose respiratória
Alcalose respiratória
Avaliação clínica do equilíbrio ácido-básico

PRODUÇÃO E ELIMINAÇÃO DE ÁCIDOS DO ORGANISMO

Devido às peculiares características do binômio **metabolismo-alimentos disponíveis**, o metabolismo celular dos seres humanos (na verdade, de seus parentes mais primitivos) passou, durante a evolução, a gerar (e ainda gera) uma quantidade muito maior de ácidos que bases. Particularmente, a metabolização de proteínas e aminoácidos leva à produção de ácidos fortes, como o ácido sulfúrico, além de inúmeros ânions orgânicos de ácidos graxos livres e outros metabólitos teciduais específicos, como lactato e corpos cetônicos. Assim, o organismo depara-se com a necessidade de eliminar um excesso líquido de 40-80 mmols de ácidos fixos (em contraposição ao CO_2 , considerado um ácido volátil) diariamente.

Quadro 41.1 Impacto da produção de ácidos no organismo sobre o pH do líquido extracelular

Como a produção diária de ácidos (especialmente sulfúrico e fosfórico) em nosso organismo varia normalmente entre 40 e 80 mmols, um indivíduo de aproximadamente 70 kg poderia acumular ácido suficiente para baixar seu pH do líquido extracelular para 2,44-2,74 não fossem os sistemas tampões e demais dispositivos fisiológicos existentes.



A eliminação urinária de ácidos é responsável pela quase totalidade do H^+ desprezado pelo organismo. Entretanto, os sistemas renais de excreção de H^+ operam direta e indiretamente acoplados a ATPases (bombas), cujos transportes ativos primários, contra gradientes de potenciais eletroquímicos, têm uma capacidade finita. Em outras palavras, a excreção de ácidos na forma de H^+ livres torna-se mais lenta à medida que a concentração urinária de H^+ aumenta e simplesmente cessa quando a razão de $[H^+]$ entre a urina e o sangue excede 1.000 vezes, o que, como veremos a seguir, é facilmente atingido. Por isso, grande parte do excesso de ácidos do organismo é eliminada pelos rins numa forma combinada com outras espécies químicas. Mesmo assim, a eliminação renal de ácidos não é suficiente para que todo o excesso diário de H^+ seja descartado do organismo.

Para impedir o acúmulo de ácidos no organismo, a natureza selecionou não apenas um homem de metabolismo mais plástico, como também todo um organismo repleto de interações entre os diversos tecidos e órgãos, de modo a permitir que os excessos de H^+ fossem primeiramente “neutralizados” para depois serem eliminados do organismo. Essas interações envolvem vários órgãos, tendo os rins como principal centro integrador.

Conforme ilustrado na Figura 41.1, embora todos os tecidos do organismo produzam e lancem na corrente sanguínea quantidades razoáveis de ácidos, a musculatura esquelética e o fígado, através de seu metabolismo especializado na degradação e reutilização de aminoácidos

dos e proteínas, são os principais geradores de H^+ . Parte dessa carga ácida é eliminada pelos rins diretamente, mas a maior parte, como veremos a seguir, fica diluída no sangue (e, conseqüentemente, espalhada por todo o volume do líquido extracelular, VEC). Portanto, mecanismos rápidos e eficientes precisam remover constantemente os excessos de ácidos da circulação até que o organismo possa livrar-se deles definitivamente.

Enquanto as interações teciduais para regulação da quantidade de ácidos dos líquidos corporais são realizadas basicamente entre os rins, o fígado e a musculatura esquelética, os ajustes metabólicos são efetuados principalmente pelos sistemas tampões, soluções especiais presentes nos fluidos biológicos capazes de amortecer o impacto da descarga contínua de ácidos que o próprio metabolismo produz.

CONCENTRAÇÃO DE ÍONS HIDROGÊNIO EM SOLUÇÕES AQUOSAS E FLUIDOS BIOLÓGICOS: CONCEITO DE pH

A quantidade de íons hidrogênio (H^+) livres (dissociados) nas soluções aquosas influencia fortemente as reações químicas, particularmente as reações enzimáticas e vias bioquímicas existentes nas células e no meio extracelular. Pequenas alterações nas concentrações intracelulares de hidrogênio ($[H^+]_i$) levam a enormes distorções no comportamento das células, pois sua maquinaria bioquímica é muito sensível a alterações mínimas na $[H^+]_i$. Como o fluido extracelular encontra-se em equilíbrio com o compartimento intracelular, a $[H^+]$ no sangue também é mantida entre limites estreitos. Para se ter uma idéia, a concentração de hidrogênio no plasma sanguíneo sob condições normais não se afasta nunca da faixa de 35 a 45 nanomols por litro. Comparando-se esses limites estreitíssimos com as concentrações de íons hidrogênio encontradas em alimentos que consumimos (frutas cítricas apresentam uma $[H^+]$ de cerca de 3 mM, ou seja, mais de 70 mil vezes a concentração de hidrogênios do plasma) ou ainda em certos compartimentos de nosso organismo (no estômago, a $[H^+]$ pode chegar a 0,15 M, isto é, quase 4 milhões de vezes a concentração plasmática de íons hidrogênio!), vê-se facilmente que o organismo deve necessitar de mecanismos muito especiais para a manutenção das concentrações de hidrogênio adequadas para suas funções. Por isso, o conhecimento das $[H^+]$ nos fluidos biológicos é fundamental quando se procura compreender e simular as reações bioquímicas que ocorrem nas células ou mesmo quando se preparam formulações farmacêuticas.

Como ilustrado anteriormente, as concentrações de íons H^+ podem ser muito baixas nos fluidos biológicos e soluções destinadas ao estudo de sistemas biológicos, girando em torno de 10^{-6} a 10^{-8} M. Para evitar a manipulação de números muito pequenos ou com notações científicas de potências de dez muito discrepantes, criou-se o conceito de pH, ou potencial hidrogeniônico, que se refere às potências das concentrações de H^+ livres em uma solução ao invés de referir-se diretamente às concentrações em termos de mols por litro. Define-se, então, pH como sendo o co-logaritmo da concentração molar de íons hidrogênio:

$$pH = -\log [H^+] \quad (41.1)$$

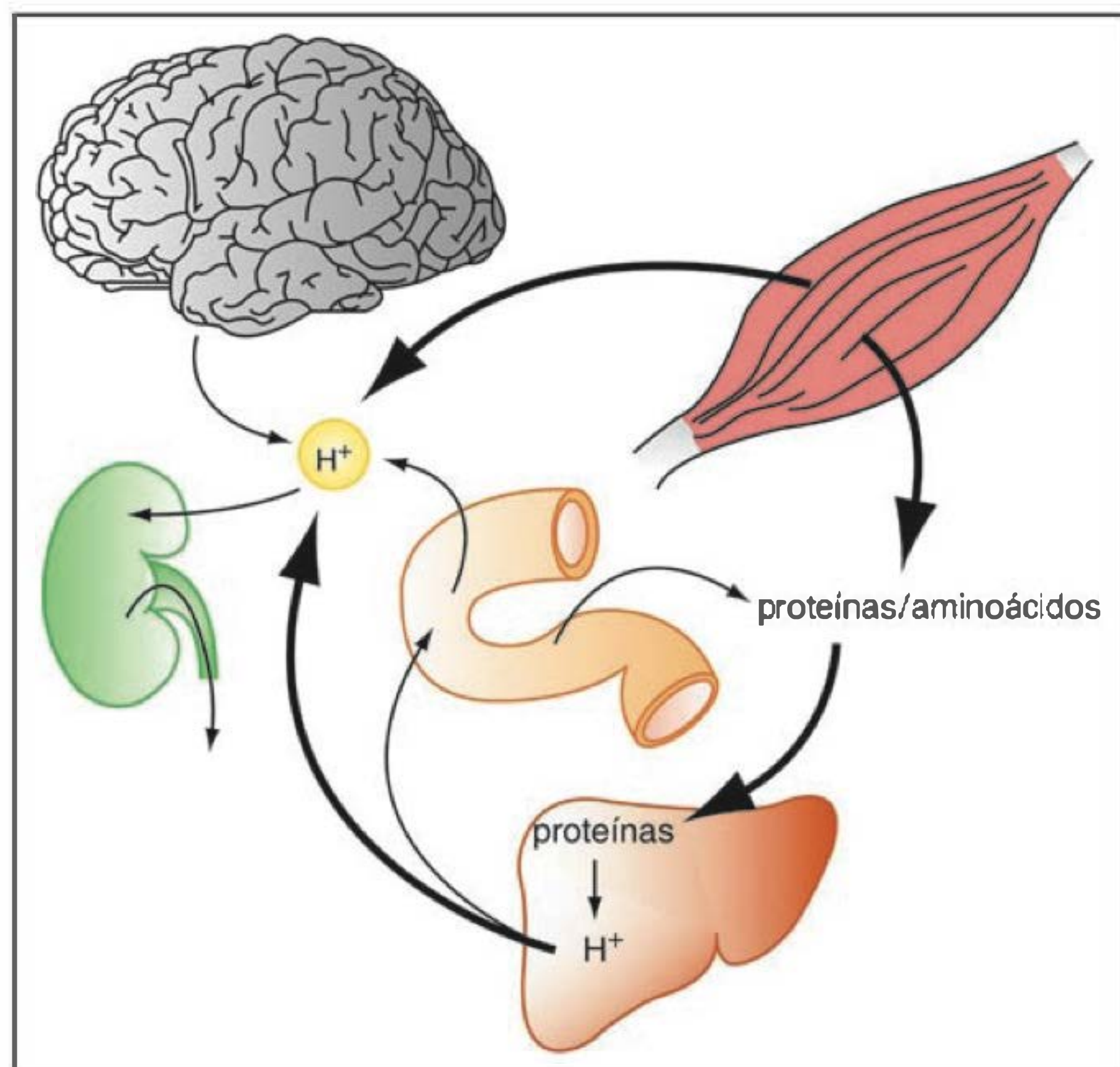


Fig. 41.1 Principais rotas para os ácidos produzidos no organismo. Além dos H^+ provenientes da própria dieta na forma livre (que vão do aparelho digestório diretamente para o sangue), o metabolismo celular de todos os tecidos contribui para esta sobrecarga. Dentre esses, a musculatura esquelética e o fígado são os principais produtores de ácidos (setas grossas) especialmente a partir da metabolização de proteínas e aminoácidos, enquanto parte do excesso diário é eliminada pelos rins.

Para soluções relativamente diluídas, como as dos sistemas fisiológicos, e mantida constante a pressão atmosférica, o pH varia apenas com a concentração de íons H^+ e com a temperatura da solução. É fácil prever que, quando se aumenta a temperatura de uma solução, a quantidade de íons H^+ dissociados (livres) aumenta proporcionalmente e a solução fica mais “ácida”. Ou seja, seu pH sofre uma diminuição.

Em condições-padrão de temperatura e pressão ($25^\circ C$ e 1 atm), o pH da água pura, cuja concentração de hidrogênios livres é de 10^{-7} M, é igual a 7,0. Assim, sob as mesmas condições-padrão, o pH de uma solução de bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$) 1 mM que se dissocie fornecendo 10^{-8} mols ($10^{-8} \times 6,02 \times 10^{23} = 6,02 \times 10^{15} = 6.020.000.000.000.000$ de íons) de H^+ por litro é 8,0, enquanto o de uma solução 10 M de ácido clorídrico (HCl) concentrado, cuja concentração de íons H^+ livres é de aproximadamente 10 mols/L ($10 \times 6,02 \times 10^{23} = 6.020.000.000.000.000.000.000.000$ íons H^+ por litro), seria de -1,0.

EQUILÍBRIOS QUÍMICOS DE ÁCIDOS FRACOS E BASES FRACAS: EQUAÇÃO DE HENDERSON-HASSELBALCH

Quando se dissolve um ácido forte, como o ácido sulfúrico (H_2SO_4), em água, praticamente 100% dos hidrogênios ionizáveis (no caso, aqueles ligados aos átomos de oxigênio) reagem com a água segundo a reação global



que se costuma abreviar como



Isto é, quando se dissolve ácido sulfúrico em água, praticamente todos os hidrogênios ionizáveis da molécula são convertidos em H^+ em solução, à razão de 2 mols de H^+ para cada molécula de H_2SO_4 dissolvida. No entanto, quando se dissolve um ácido como o ácido acético (CH_3-COOH) em água, nem todos os hidrogênios passíveis de serem ionizados (aqueles ligados aos oxigênios nas carboxilas, COO^-) conseguem reagir com as moléculas de água como no exemplo do ácido sulfúrico. Na verdade, a $25^\circ C$ e 1 atm, para cada mol de CH_3-COOH dissolvido na água, observa-se a formação de cerca de apenas $1,6 \times 10^{-5}$ mols de H^+ livres segundo a reação



Para chegar a essa cifra (que pode ser calculada a partir das concentrações iniciais de ácidos fracos e bases fracas), parte-se do conceito de equilíbrio químico, que pode ser muito útil na compreensão dos fenômenos que ocorrem quando ácidos e bases fracas estão misturados em soluções biológicas.

Quando um ácido HA é dissolvido em água, rapidamente começa a ocorrer a dissociação do ácido segundo a reação



cujas velocidades é dada por

$$v_1 = k_1 \times [HA] \quad (41.6)$$

Isto é, a velocidade de dissociação do ácido é proporcional à concentração inicial do mesmo. Entretanto, se HA for um ácido fraco, tem-se como característica básica que os íons H^+ são mais estáveis quando ligados ao ânion (base conjugada) A^- que separados deste. Assim, é estatisticamente (termodinamicamente) mais provável que HA permaneça na forma HA que dissociado em H^+ e A^- . Como a tendência é exatamente esta, à medida que íons H^+ vão sendo liberados de HA, passam a reagir com suas bases conjugadas (A^-) e formam novamente HA (que é mais estável) segundo a reação



cujas velocidades é dada por

$$v_2 = k_2 \times [H^+] \times [A^-] \quad (41.8)$$

Ou seja, a velocidade de regeneração da molécula do ácido (HA) a partir de seus íons conjugados (H^+ e A^-) é proporcional à concentração dos mesmos na solução. É fácil perceber (e pode-se demonstrar matematicamente e termodinamicamente) que, quanto mais a reação de dissociação (41.5) se concretiza, mais íons H^+ e A^- são formados e mais rápida passa a ser a reação de regeneração da molécula de HA (41.7). Desta forma, existe um ponto em que a velocidade de dissociação de HA iguala-se à velocidade de regeneração do mesmo a partir de H^+ e A^- , isto é, quando $v_2 = v_1$. Neste ponto, conhecido como **equilíbrio químico** (que, na prática, é atingido quase instantaneamente), pode-se escrever que

$$k_2 \times [H^+] \times [A^-] = k_1 \times [HA] \quad (41.9)$$

Também, como a reação de dissociação do ácido HA forma dois reagentes (H^+ e A^-) que regeneram HA (que agora se torna produto da segunda reação, a 41.7), a maneira mais correta de grafar o que acontece durante a dissolução de HA em água é



Como é importante conhecerem-se as concentrações dos íons H^+ das soluções (particularmente das biológicas), a relação 41.9 pode ser útil se a $[H^+]$ for isolada do lado esquerdo da equação:

$$[H^+] = \frac{k_1}{k_2} \times \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (41.11)$$

Considerando-se que k_1 e k_2 são as constantes de proporcionalidade das reações de dissociação e regeneração de HA, respectivamente, o quociente k_1/k_2 (observado para a relação obtida no equilíbrio químico) também é constante e conhecido como K_a , a **constante de equilíbrio da reação**. Assim, chega-se a

$$[H^+] = K_a \times \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (41.12)$$

Valores de K_a muito grandes indicam que, no equilíbrio, a reação (41.10) está mais deslocada para o lado direito, enquanto valores de K_a muito pequenos sugerem

que, no equilíbrio, a reação esteja mais voltada para o lado esquerdo, isto é, trata-se de um eletrólito fraco (um ácido fraco, no exemplo citado). Note-se, finalmente, que as suposições feitas antes não valem apenas para ácidos do tipo HA mas para todas as espécies químicas quando em reação. Se o reagente é “forte”, como o ácido sulfúrico (K_a é um número muito grande), a tendência é que praticamente todos os íons H^+ dissociem-se e, quando for estabelecido o equilíbrio, a reação esteja fortemente voltada para o lado direito. No caso de uma espécie química como o ácido acético do exemplo anterior, quando o equilíbrio químico é estabelecido, a proporção de H^+ livres no equilíbrio em relação ao HA dissolvido no início é de 0,000016:1 (ou seja, $1,6 \times 10^{-5}$ íons H^+ para cada molécula de HA dissolvida). Por isso, o ácido acético, constante de equilíbrio $K_a = 1,6 \times 10^{-5}$, é considerado um ácido fraco. Muitas das espécies químicas utilizadas nos meios biológicos são fracas, possuindo constantes de equilíbrio muito pequenas. Por esta razão, a exemplo do que se costuma fazer com as concentrações de H^+ , define-se pKa (ou pKb, no caso das bases) como sendo o co-logaritmo das respectivas constantes de equilíbrio (note que as considerações aqui descritas valem universalmente para ácidos e bases, sejam eles fortes ou fracos). De qualquer forma, tem-se:

$$pK_a = -\log K_a \quad (41.13)$$

ou

$$pK_b = -\log K_b \quad (41.14)$$

No caso do ácido acético, utilizando-se a relação 41.13, tem-se que $pK_a = 4,8$.

Considerando-se novamente a relação 41.12, como a igualdade matemática indica, ambos os membros da equação são iguais. Então, seus co-logaritmos também são. Assim, pode-se escrever

$$-\log [H^+] = -\log K_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (41.15)$$

Lembrando das relações 41.1 e 41.13, tem-se que 41.15 pode ser escrita como

$$pH = pK_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad (41.16)$$

ou ainda

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (41.17)$$

que é conhecida como equação de Henderson-Hasselbalch.

IMPEDINDO DISTORÇÕES DO pH NAS SOLUÇÕES: SISTEMAS TAMPÕES

Como discutido antes, as concentrações de H^+ nos fluidos biológicos (e, conseqüentemente, seus pH) podem ser muito diferentes, dependendo de suas naturezas. Mais do que isso, os pH de diferentes fluidos biológicos são diferentes entre si mas cada compartimento precisa manter relativamente constante o seu pH. Isto é, os pH dos vários territórios corporais não podem sofrer mais que mínus-

culas alterações mesmo quando o metabolismo ou fontes externas, como a alimentação, adicionam grandes excessos de ácidos. Por exemplo, graças aos sistemas de “manutenção de pH” dos fluidos corporais, podemos ingerir vários copos de suco de laranja (e, portanto, grandes cargas de H^+) antes que venhamos a sofrer de qualquer alteração que pudesse comprometer a bioquímica de nossas células. Mas, como isso ocorre? É claro que o próprio aparelho digestório encarrega-se de ir paulatinamente diluindo o que ingerimos de maneira a atenuar as sobrecargas ácidas sofridas antes que os íons H^+ provenientes da dieta entrem na corrente sanguínea.

Mesmo que devagar, os excessos de H^+ vão chegando à circulação e precisam ser neutralizados. Para isso, tanto o sangue quanto os demais fluidos dos compartimentos extra e intracelular dispõem de sistemas de “combate” às flutuações de pH. O princípio é simples: para neutralizar ácidos, utilizam-se bases; para a neutralização de eventuais acréscimos de substâncias alcalinas (bases), são utilizados ácidos. Ácidos e bases fortes, como H_2SO_4 e $NaOH$, respectivamente, seriam o ideal: em pequenas quantidades neutralizariam os excessos de ácidos e bases da alimentação ou aqueles gerados pelo metabolismo. Entretanto, os fluidos biológicos do organismo não podem armazenar estoques de ácidos e bases fortes para todas as situações por uma razão elementar: estas substâncias reagiriam entre si antes de funcionarem como neutralizadores dos excessos constantes (de ácidos, especialmente). Restariam apenas água e sais dissolvidos na água que compõem os fluidos biológicos.

Para a solução do impasse, a evolução selecionou organismos capazes de gerar e manter **sistemas tampões** em seus fluidos biológicos. **Tampões** são misturas de ácidos fracos (ou bases fracas) com seus respectivos sais, em certas proporções, que se comportam quimicamente de tal forma que, mesmo se o conteúdo ácido de todo um copo de suco de laranja fosse misturado ao sangue, o pH sanguíneo sofreria pouquíssima ou nenhuma alteração perceptível. Daí o nome tampão: o que estanca, amortece, atenua as adições (ou retiradas) de ácidos das soluções. Mas, como funcionam as soluções tampões?

Para entender o processo de tamponamento, tomemos como exemplo um ácido fraco HA que, quando dissolvido na água fornece o equilíbrio descrito na reação 41.10. Se o ácido é fraco (a constante de equilíbrio é um número muito pequeno e o pKa é um número grande), devido à sua natureza intrínseca, quando são dissolvidos n mols de HA na água, a maior parte das moléculas permanecerá na forma de HA e só algumas poucas conseguirão dissociar-se formando H^+ e A^- quando o equilíbrio químico for atingido. Assim, quando uma solução n molar (n mols dissolvidos em água perfazendo um litro de solução) de HA for “desafiada” com o gotejamento de uma solução alcalina (seja a base BOH forte ou fraca), cada hidroxila (OH^-) adicionada reagirá com um H^+ do equilíbrio 41.10. Como HA é um ácido fraco, existe um grande “estoque” de H^+ que podem ser liberados lentamente a cada adição de OH^- ao sistema, já que o consumo de H^+ pelas OH^- desloca o equilíbrio 41.10 para a direita (princípio da ação das massas de Le Chatelier). Dessa forma, até um limite máximo de n mols de OH^- adicionados, o ácido fraco “resiste” neutralizando

a base e formando água e o sal correspondente, BA, que fica na solução.

Neste exemplo, vimos que HA é um bom “tamponante” contra a adição de bases. Mas soluções biológicas estão sujeitas também ao desafio com ácidos, não apenas com bases. Então, qual seria o resultado obtido se a mesma solução n molar de HA fosse “desafiada” com uma solução de um ácido (seja ele forte ou fraco)? Para facilitar a visualização do problema, tomemos como exemplo o ácido acético ($pK_a = 4,8$). Suponhamos que nosso candidato a “tampão” fosse uma solução 1 M de ácido acético. Como o HA em questão é muito fraco, quando o equilíbrio for atingido, de cada 1 mol de CH_3-COOH dissolvido em água, apenas $1,6 \times 10^{-5}$ mol de moléculas do ácido conseguem dissociar-se liberando $1,6 \times 10^{-5}$ mol de íons hidrogênio. Esta é também a quantidade de acetato (o ânion A^- conjugado) disponível no equilíbrio para neutralizar qualquer adição de ácido introduzida na solução. Portanto, uma solução 1 M de ácido acético só possui “poder tamponante” contra soluções ácidas contendo, no máximo, $1,6 \times 10^{-5}$ mol/L de H^+ livres (isto é, uma solução 0,000016 M). Ou seja, uma solução 1 M de ácido acético, **no equilíbrio**, possui um “estoque” de base (A^-) muito pequeno para neutralizar o ácido adicionado: no máximo $1,6 \times 10^{-5}$ mol/L de A^- , ou, em termos de partículas, apenas $9,6 \times 10^{18}$ íons A^- contra as $6,02 \times 10^{23}$ moléculas dissolvidas por litro. Uma diferença de mais de 60 mil vezes: uma desproporção! Só uma em cada 60 mil moléculas de ácido acético (0,0016%) consegue dissociar-se liberando um íon acetato para neutralizar um íon H^+ . Seriam necessárias grandes quantidades do ácido fraco para neutralizar pequeníssimas quantidades de ácidos por intermédio de suas bases conjugadas.

Como se vê, ácidos fracos tamponam bem soluções alcalinas, mas não soluções ácidas. Todavia, se, ao invés de uma pequena quantidade de A^- proveniente do equilíbrio de HA em solução, dispuséssemos de uma solução 1 M de um sal de HA (acetato de sódio, por exemplo), teríamos 1 mol de acetato (A^-) livre por litro de solução, pois o acetato de sódio é muito solúvel e se dissocia completamente em água liberando a base conjugada A^- (acetato) com poder de neutralização sobre excessos de ácidos. Uma vez que os íons acetato reagem facilmente com H^+ formando HA novamente (HA é um ácido fraco), no equilíbrio, a reação é deslocada, agora, para o lado esquerdo, devido ao mesmo princípio de Le Chatelier. Assim, o sal do ácido fraco é capaz de neutralizar ácidos, sejam eles fortes ou fracos. O mesmo princípio aplica-se a soluções constituídas de bases fracas e seus respectivos sais.

Para que uma solução tenha um poder tamponante sobre ácidos e bases simultaneamente, é necessário que, quando o equilíbrio químico for atingido, existam quantidades razoáveis de HA (para neutralizar as bases) e de A^- (para neutralizar os ácidos). Em outras palavras, um sistema tampão é tanto mais robusto quanto mais equilibradas forem as concentrações iniciais de HA e de seu sal, NaA, por exemplo. A mesma consideração é válida para uma mistura de uma base fraca BOH com seu sal, cloreto de B (BCl), por exemplo. Se retomarmos a equação de Henderson-Hasselbalch (41.17), veremos que, se a $[A^-]$ aproxima-se da $[HA]$, o quociente de um pelo outro aproxima-se da unidade ($= 1$). Conseqüentemente, o logaritmo

do quociente aproxima-se de zero e o pH desta mistura ($=$ solução tampão) aproxima-se do pK_a do ácido fraco em questão. Além disso, como se pode prever, tampões obtidos dessa forma têm maior “poder tamponante” em pH próximos ao pK_a , já que as proporções de A^- e HA são praticamente equimolares nesses pontos.

O sangue, bem como todo o fluido extra e intracelular, possui inúmeros sistemas tampões misturados entre si. Isto garante que os fluidos biológicos tenham poder tamponante em diversas faixas de pH e que o organismo nunca seja “pego de surpresa” com alterações de pH contra as quais os tampões não poderiam resistir por estarem ocorrendo “longe” dos valores de pK_a ou pK_b de seus constituintes. Os principais sistemas tampões do organismo (em quantidade e importância fisiológica) são o do ácido carbônico (também conhecido como **tampão bicarbonato**, constituído pelo par HCO_3^-/CO_2 , em que a forma ácida é o CO_2 e a base conjugada, o HCO_3^- , como discutido a seguir), o **tampão fosfato** (constituído pelo par $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ do equilíbrio $HPO_4^{2-} + H^+ \rightleftharpoons H_2PO_4^-$) e as **proteínas plasmáticas** (cujo poder tamponante poderia ser genericamente representado por $proteína^- + H^+ \rightleftharpoons proteína-H$). Note-se que o poder tamponante das proteínas é dado basicamente por seus aminoácidos constituintes, já que tanto as carboxilas ($-COOH$, ácidos fracos) quanto os aminogrupos ($-NH_2$, bases fracas) participam de reações de troca de prótons (H^+) do tipo $R-COOH \rightleftharpoons R-COO^- + H^+$ e $R-NH_2 + H^+ \rightleftharpoons R-NH_3^+$, respectivamente.

Um caso particular de proteína tampão é a hemoglobina (Hb). Não apenas por possuir capacidade tamponante intrínseca – já que se trata de um polipeptídeo composto de aminoácidos, cada uma das quatro cadeias da molécula de Hb é capaz de ligar-se a um H^+ , removendo-o das soluções onde se encontram ($Hb^- + H^+ \rightleftharpoons Hb-H$). Além disso, a molécula de Hb sofre uma mudança conformacional ao passar por territórios ricos em O_2 (alvéolos pulmonares) liberando os H^+ transportados desde a periferia extrapulmonar (onde as concentrações de CO_2 e de H^+ são elevadas em relação às encontradas no sangue arterializado). Trata-se, portanto, de um sistema tampão extremamente eficiente, mudando de comportamento dependendo do território onde se encontra. Além disso, os eritrócitos que carregam a Hb atingem os mais remotos territórios do organismo. A Hb constitui mais de 95% de toda a proteína dos eritrócitos que, por sua vez, constituem cerca de 3×10^{13} células no total, de tal forma que as concentrações de Hb no sangue humano giram em torno de 150 g/L.

Outros pares ácido-base constituídos por produtos do metabolismo intermediário, bem como por elementos provenientes da dieta, também contribuem para a **capacidade tamponante total** dos fluidos corporais nos diversos compartimentos do organismo.

Juntos, os sistemas tampão descritos conseguem eficientemente neutralizar todo o excesso de ácido que desafia os fluidos corporais diariamente até que os sistemas de excreção procedam com a eliminação permanente dessa acidez. À medida que vão sendo adicionados ao sangue, os excessos de H^+ deslocam todos os equilíbrios químicos do tipo $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$ presentes no plasma para a esquerda. Devido a essas alterações nos equilíbrios dos sistemas ácido-básicos, aproximadamente a **metade** desses H^+ são imediatamente transferidos para dentro das células,

enquanto o compartimento extracelular divide a sobrecarga ácida da seguinte maneira: 42% são neutralizados pelo tampão bicarbonato (presente no plasma e interstício), 6% pelos eritrócitos (Hb e tampão bicarbonato) e 1% pelas proteínas plasmáticas. Apenas 1% da sobrecarga é eliminada pelos rins na forma de H^+ “puro” (Figura 41.2).

SISTEMAS TAMPÕES ABERTOS E FECHADOS: O TAMPÃO BICARBONATO

O tampão bicarbonato responde por quase a metade da capacidade tamponante total do organismo (Figura 41.2), perdendo apenas para os fluidos intracelulares cujo poder tamponante (51% do total) está concentrado basicamente no sistema dos fosfatos, nas proteínas intracelulares e na troca de íons H^+ por Na^+ e K^+ (através de ATPase e outras proteínas trocadoras de íons). Entretanto, ao examinarmos as constantes de equilíbrio desses sistemas tampões, vemos que o pKa do tampão bicarbonato a 37°C é de 6,1. Como se percebe, quimicamente, o pKa deste sistema tampão indica que não se trata de um sistema muito robusto em valores de pH próximos aos do plasma (7,40). Ainda em termos puramente termodinâmicos, o sistema dos fosfatos (pKa = 6,8 a 37°C) poderia ser considerado um tampão mais robusto para pH próximos aos do plasma sanguíneo. Por que, então, o tampão bicarbonato assume tamanha importância fisiológica?

Quando se borbulha gás carbônico (CO_2) em água, rapidamente observa-se a formação do equilíbrio químico



Mas o ácido carbônico formado em 41.18, apesar de ser um HA do tipo ácido fraco, consegue dissociar-se segundo o equilíbrio



Como ambas as reações realmente ocorrem, podemos somar seus equilíbrios e chegar a



Ou seja, o equilíbrio acima nos diz que a adição de CO_2 à água (ou a soluções aquosas em geral) gera ácido e o ânion conjugado bicarbonato. Uma experiência bastante simples atesta a veracidade desse equilíbrio: quando borbulhamos, com um canudinho de refresco, o ar exalado de nossos pulmões (rico em CO_2) em um copo d'água pura contendo apenas algum indicador de pH colorido, sua cor muda, mostrando que a “solução” assim formada é ácida. Na verdade, o ácido formado é o ácido carbônico que se dissocia gerando H^+ . Fazendo esta experiência, observaremos também que, quando paramos de “assoprar” pelo canudinho, a cor do indicador voltará ao normal

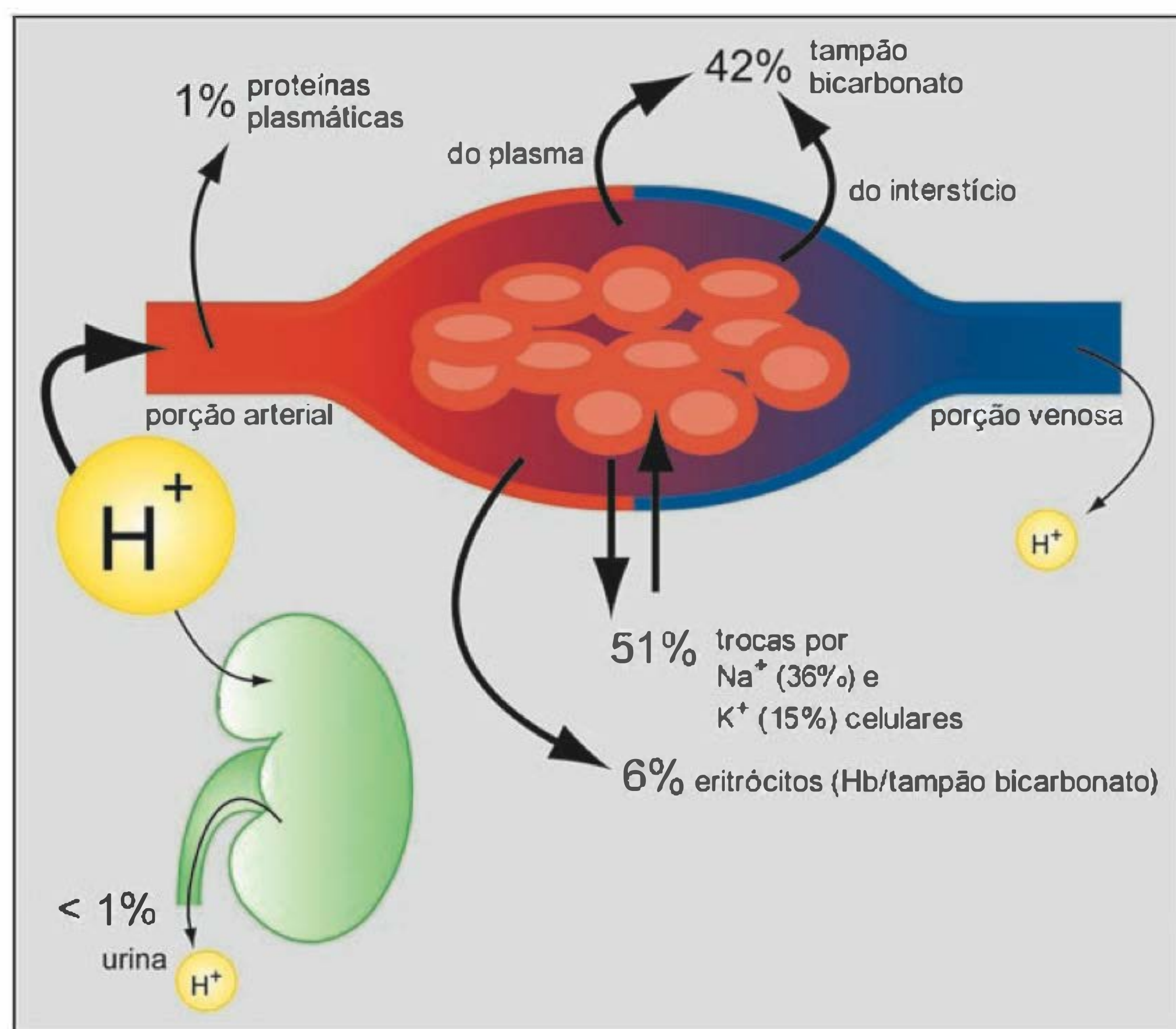
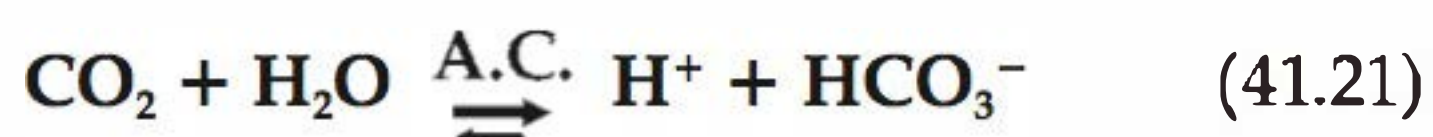


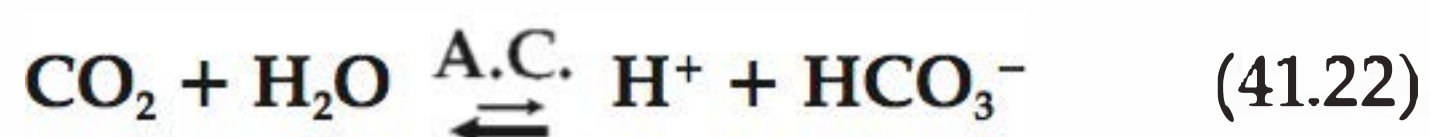
Fig. 41.2 Distribuição da sobrecarga ácida por fluidos e tecidos. De toda a carga ácida despejada diariamente na circulação sanguínea, mais da metade (51%) é absorvida pelas células, em troca de íons sódio e potássio. O restante permanece no fluido extracelular, sendo que 1% é tamponado pelas proteínas plasmáticas, 6% pelos eritrócitos (devido às altas concentrações de hemoglobina e tampão bicarbonato) e 42% são tamponados no próprio fluido extracelular, praticamente devido à ação do tampão bicarbonato do plasma e do interstício. Apesar de os rins excretarem apenas 1% da sobrecarga ácida diária na forma de H^+ , os mecanismos renais de eliminação de hidrogênios ácidos e de outras espécies químicas (além dos pulmões que eliminam ácidos na forma de CO_2) garantem a excreção de todo o excesso de H^+ produzido.

da água pura (a solução volta a ficar neutra). Isto acontece porque uma parte do CO_2 dissolve-se na água reagindo com a mesma segundo a equação 41.18, enquanto outra parcela do gás borbulhado simplesmente evapora e é perdida para o meio ambiente. Como o ácido carbônico formado é muito instável e o equilíbrio é fortemente deslocado para a esquerda (K_a é um número muito pequeno), quando paramos de acrescentar CO_2 (que forçava o equilíbrio 41.18 mais para a direita), a reação volta toda para a esquerda e o CO_2 resultante evapora, deixando a solução novamente neutra.

Como a reação 41.18 é fortemente deslocada para a esquerda, o equilíbrio 41.20, que pode ser encontrado em praticamente todos os fluidos biológicos, também tem uma forte tendência de estar deslocado para a esquerda (isto é, K_a' também é um número pequeno). No entanto, nossas células produzem uma enzima chamada **anidrase carbônica (A.C.)** que acelera a reação fazendo com que a formação de H^+ e HCO_3^- ocorra numa velocidade superior à da reação reversa. Esta enzima é encontrada tanto no compartimento intracelular como nas membranas de muitos tipos celulares e no compartimento extracelular (interstício, plasma e outros fluidos). Outro detalhe é que a A.C. catalisa a reação nos dois sentidos, dependendo das concentrações locais de cada componente. Em outras palavras, em territórios ricos em CO_2 , como o interior de eritrócitos passando pela circulação de um músculo esquelético em atividade, o excesso de gás carbônico produzido localmente força o equilíbrio 41.20 para a direita e este excesso de CO_2 é removido dos tecidos na forma de bicarbonato (41.21).



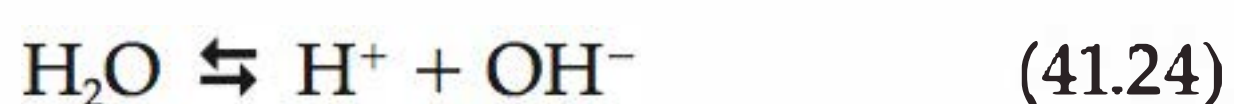
Na ausência da A.C. esta reação aconteceria muito lentamente de forma que o HCO_3^- formado rapidamente seria transformado em CO_2 novamente, porque a constante de equilíbrio da reação é um número muito pequeno. Ao contrário, num território rico em oxigênio, como nos alvéolos pulmonares, onde a pressão parcial de CO_2 é muito baixa, o equilíbrio 41.21 desloca-se quase totalmente para a esquerda (41.22), pois tudo se passa como se um componente do equilíbrio (CO_2) estivesse sendo removido do seio da reação (princípio de Le Chatelier).



Em termos mecanísticos, a A.C. promove, na realidade, a reação entre as hidroxilas do equilíbrio da água com o gás carbônico, formando bicarbonato diretamente, numa reação reversível que pode ser escrita como



Como as OH^- utilizadas pela A.C. provêm do equilíbrio da água,



cada íon bicarbonato formado deixa um íon H^+ livre na água. Ou seja, quando o CO_2 reage com a água (na presença ou ausência de A.C.), formam-se HCO_3^- e H^+ , isto é, o equilíbrio 41.20.

Às vezes, é motivo de alguma confusão o fato de que soluções de sais de bicarbonato, como NaHCO_3 , por exemplo, são bastante alcalinas, enquanto o pH da reação do equilíbrio 41.20, que forma $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$, é ácido, embora contenha HCO_3^- . Quando se dissolve o bicarbonato de sódio em água, o sal dissocia-se completamente, liberando os íons Na^+ e HCO_3^- . Como se sabe, o Na^+ não reage com as OH^- da água formando NaOH (uma base forte). Contudo, os íons HCO_3^- retiram H^+ do equilíbrio da água para formar $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ($= \text{H}_2\text{CO}_3$, um ácido fraco). Isto é, quando se dissolve um sal de bicarbonato na água, observa-se que o equilíbrio caminha como mostrado em 41.22. A remoção de íons H^+ , neste caso, faz com que o pH da solução fique mais alcalino (sobra um excesso relativo de OH^-). Por outro lado, quando o ácido carbônico está sozinho em uma solução (ou quando se borbulha CO_2 na água), a reação observada é a do equilíbrio 41.21, onde se observa a formação de HCO_3^- e H^+ . Como neste caso um **excesso líquido** de H^+ está sendo introduzido na solução, esta fica **mais ácida**, a despeito da presença dos íons bicarbonato acompanhantes.

Aplicando-se a equação de Henderson-Hasselbalch (41.17) ao equilíbrio 41.20 a 37°C , tem-se a expressão matemática que permite o cálculo do pH de qualquer solução (inclusive plasma e outros fluidos biológicos), conhecendo-se os valores das concentrações de HCO_3^- e H^+ ou a simples relação entre elas:

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]} \quad (41.25)$$

sendo os valores das concentrações dados em termos molares.

Considerando-se que a pressão parcial de CO_2 (P_{CO_2}) no sangue é proporcional à sua fração molar e que, no equilíbrio, a 37°C , a $[\text{CO}_2] \cong 0,03 \text{ mM/mm Hg}$, chega-se à seguinte modificação da equação de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6,10 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \cdot P_{\text{CO}_2}} \quad (41.26)$$

Como a medida das concentrações molares de CO_2 é mais difícil de ser obtida pois o CO_2 é gasoso nas condições fisiológicas, a relação 41.26 é muito útil, uma vez que a P_{CO_2} pode ser obtida facilmente com o uso de eletrodos específicos para o CO_2 . Medidas extremamente precisas de pH também podem ser obtidas com o uso de um peagômetro e eletrodos de vidro específicos para medida de pH. Por sua vez, não existem técnicas para a medida direta das concentrações de bicarbonato nos fluidos biológicos. Assim, tendo em vista que o *status* do equilíbrio ácido-básico plasmático só pode ser conhecido se as três variáveis forem determinadas simultaneamente, a equação 41.26 é muito utilizada na determinação de $[\text{HCO}_3^-]$ quando rearranjada:

$$[\text{HCO}_3^-] = 0,03 \times P_{\text{CO}_2} \times 10^{(\text{pH}-6,10)} \quad (41.27)$$

com a P_{CO_2} dada em mm Hg e a $[\text{HCO}_3^-]$ em mM.

A grande importância fisiológica do tampão $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ nos fluidos biológicos não reside apenas em seu poder de tamponamento sobre os excessos de H^+ adicio-

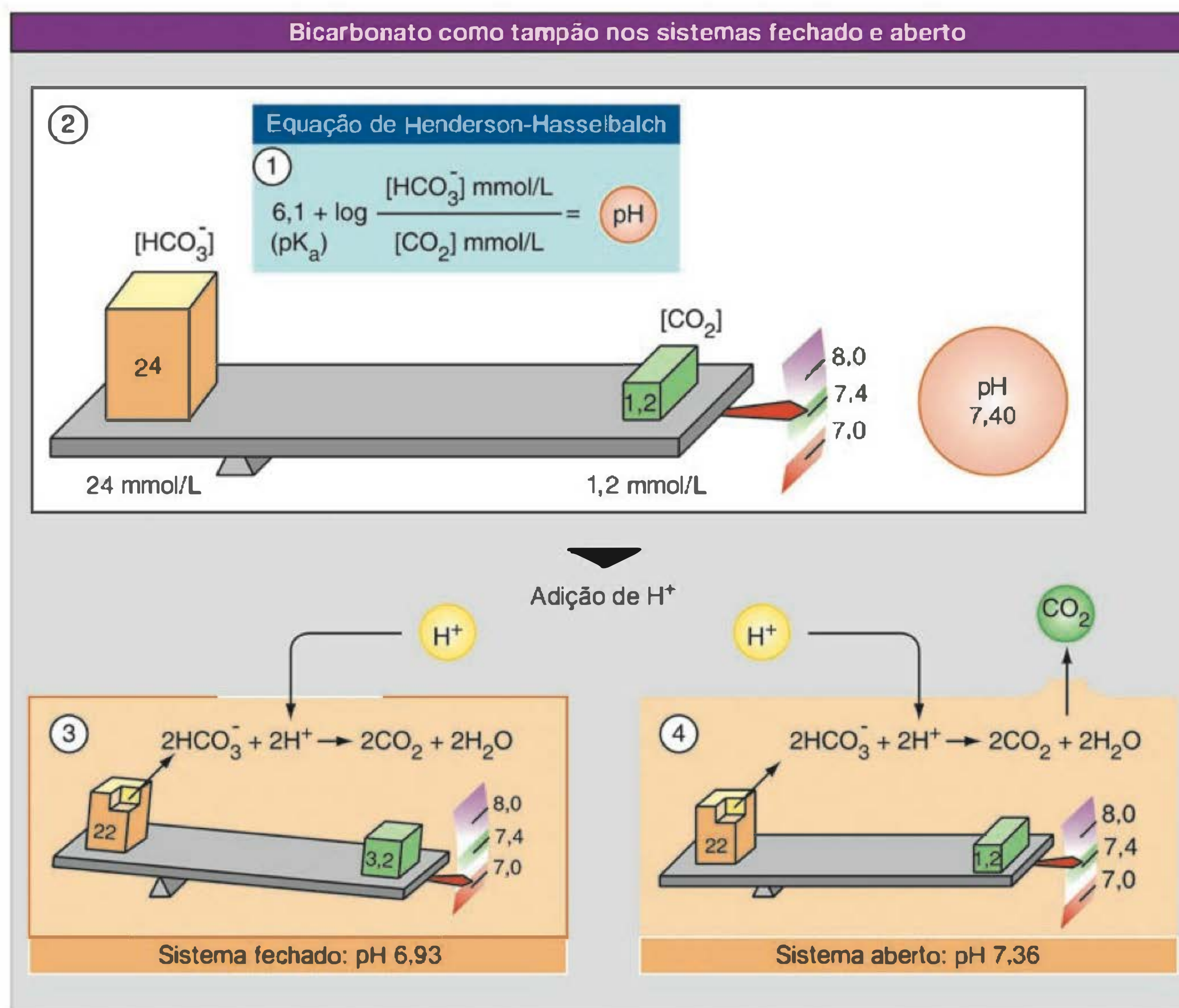


Fig. 41.3 Tampão bicarbonato- CO_2 em sistemas fechado e aberto. Numerador e denominador da equação de Henderson-Hasselbalch funcionam como uma “gangorra logarítmica” (1 e 2). A adição de uma certa quantidade de H^+ (no caso 2 mmols) a uma solução de $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ pH 7,4 em um tubo “fechado” provoca grande alteração no pH (3) já que o excesso de H^+ é convertido em CO_2 , desequilibrando a gangorra. Em sistemas abertos, como no caso de nosso organismo, em que o excesso de CO_2 gerado é eliminado pelos pulmões (além de estimular os centros respiratórios), o impacto da adição dos mesmos 2 mmols de H^+ fica extremamente atenuado (4), apesar de o par $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ não constituir propriamente um sistema tampão robusto em termos químicos (3). (Modificado de Silbernagl S, Despopoulos A. *Fisiologia: Texto e Atlas*. 5.ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2003, Fig. A, p. 141.)

nados constantemente pelo organismo, mas sim em sua capacidade de permitir a regulação fisiológica de seus componentes de maneira independente: o CO_2 pela respiração; HCO_3^- (e os íons H^+ do mesmo lado do equilíbrio) pelos rins, fígado e outros tecidos metabolicamente conectados a estes. Por essa razão, o tampão bicarbonato comporta-se fisiologicamente de uma maneira muito mais eficiente que a esperada (caso se considerasse apenas seu pK_a que está um pouco distante de 7,40 – o pH sanguíneo a ser tamponado), respondendo por quase a metade do tamponamento de todos os ácidos despejados nos fluidos biológicos diariamente (Figura 41.2).

Considerando-se a relação logarítmica entre o pH e a razão das concentrações de bicarbonato e gás carbônico (equação de Henderson-Hasselbalch), o **equilíbrio ácido-básico** que se observa nos fluidos biológicos pode ser comparado a uma gangorra (Figura 41.3 – partes 1 e 2) onde 24 mEq de íons HCO_3^- “equilibram” 1,2 mmol de CO_2 por litro de fluido biológico a 37°C , de sorte a manter o pH próximo a 7,40 (valor fisiológico do pH plasmático). Entretanto, se nosso organismo operasse de maneira simplesmente físico-

química (apenas em termos da equação de Henderson-Hasselbalch), o sistema $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ de controle do pH certamente não seria tão eficiente. Se nosso organismo não apresentasse uma “saída” para eventuais excessos de CO_2 produzidos (**sistema fechado**), a adição de íons H^+ deslocaria o equilíbrio para a direita, no sentido da formação de CO_2 , que ficaria acumulado no sistema. Por exemplo, se 2 mmols de H^+ fossem adicionados por litro deste tampão, haveria o consumo de 2 mmols de HCO_3^- e conseqüente formação de 2 mmols de CO_2 (Figura 41.3 – parte 3). Conclusão: o excesso de H^+ é tamponado, mas o CO_2 formado desequilibra a gangorra e o pH cai para 6,93. Em nosso organismo, o impacto da adição da mesma quantidade de H^+ é muito menor pois qualquer excesso de CO_2 pode ser eliminado pela respiração (**sistema aberto**), além do que, o CO_2 age nos quimioceptores dos sistemas de controle da ventilação aumentando a frequência respiratória. Por isso, a adição dos mesmos 2 mmols de H^+ à corrente sanguínea levaria à formação de CO_2 , mas boa parte deste excesso de gás seria eliminada pela respiração, de tal maneira que o pH cairia muito pouco, para 7,36. (Figura 41.3 – parte 4.)

ELIMINAÇÃO DO EXCESSO DE ÁCIDOS DO ORGANISMO: OS RINS NA REGULAÇÃO DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

A concentração intracelular de H^+ (que interfere dramaticamente na maquinaria bioquímica das células) depende de um equilíbrio constante estabelecido entre as células e o meio extracelular. Assim, qualquer alteração no pH do fluido extracelular (que está em equilíbrio com o pH do plasma nos vários territórios teciduais), leva a um remanejamento dos H^+ intracelulares no sentido de tamponar as alterações extracelulares. Como metade da capacidade tamponante total do organismo é devida às trocas de Na^+ e K^+ por H^+ do meio intra para o extracelular (Figura 41.2), qualquer alteração descompensada no pH do plasma pode ter sérias implicações para o equilíbrio hidroeletrólítico, já que o sódio é a principal substância osmoticamente ativa do organismo e concentrações séricas elevadas de K^+ podem interferir na atividade elétrica muscular e neural com consequências fatais. Assim, a capacidade de eliminar os excessos de ácidos do organismo foi um enorme ganho evolutivo.

Embora os rins tenham papel central na eliminação dos excessos de ácidos gerados no organismo, a enorme quan-

tidade de ácidos fixos (em contraposição ao CO_2 , considerado um ácido volátil) a ser eliminada levaria o pH urinário a valores insustentavelmente baixos (Quadro 41.1). Além disso, boa parte dos ácidos eliminados pelos rins são através de bombas (ATPases) cujos transportes ativos primários não operam contra gradientes de potenciais eletroquímicos acima de certos valores. Por exemplo, quando pH urinário atinge cerca de 4,0 unidades, isto é, quando a concentração de H^+ livre gira em torno de $10^{-4} M$, as bombas cessam seu trabalho e mais nenhum íon H^+ pode ser eliminado como tal. Baseado nos valores apresentados no Quadro 41.1, isto equivale dizer que, num volume diário médio de urina de 1,5 litro, um máximo de 0,15 mmol de H^+ poderia ser excretado antes que os sistemas renais de transporte fossem saturados. Entretanto, este valor representa menos de 1% de toda a carga de H^+ livre produzida diariamente (até 80 mmols/dia).

A solução encontrada pela natureza para uma maior eliminação de H^+ na urina sem que o pH da mesma fosse alterado significativamente foi a excreção de H^+ combinados com outras espécies químicas. Cerca de 50% do excesso diário de H^+ é eliminado na urina sob a forma de acidez titulável (que pode ser determinada pela titulação da urina com solução 0,1 N de NaOH até o pH normal

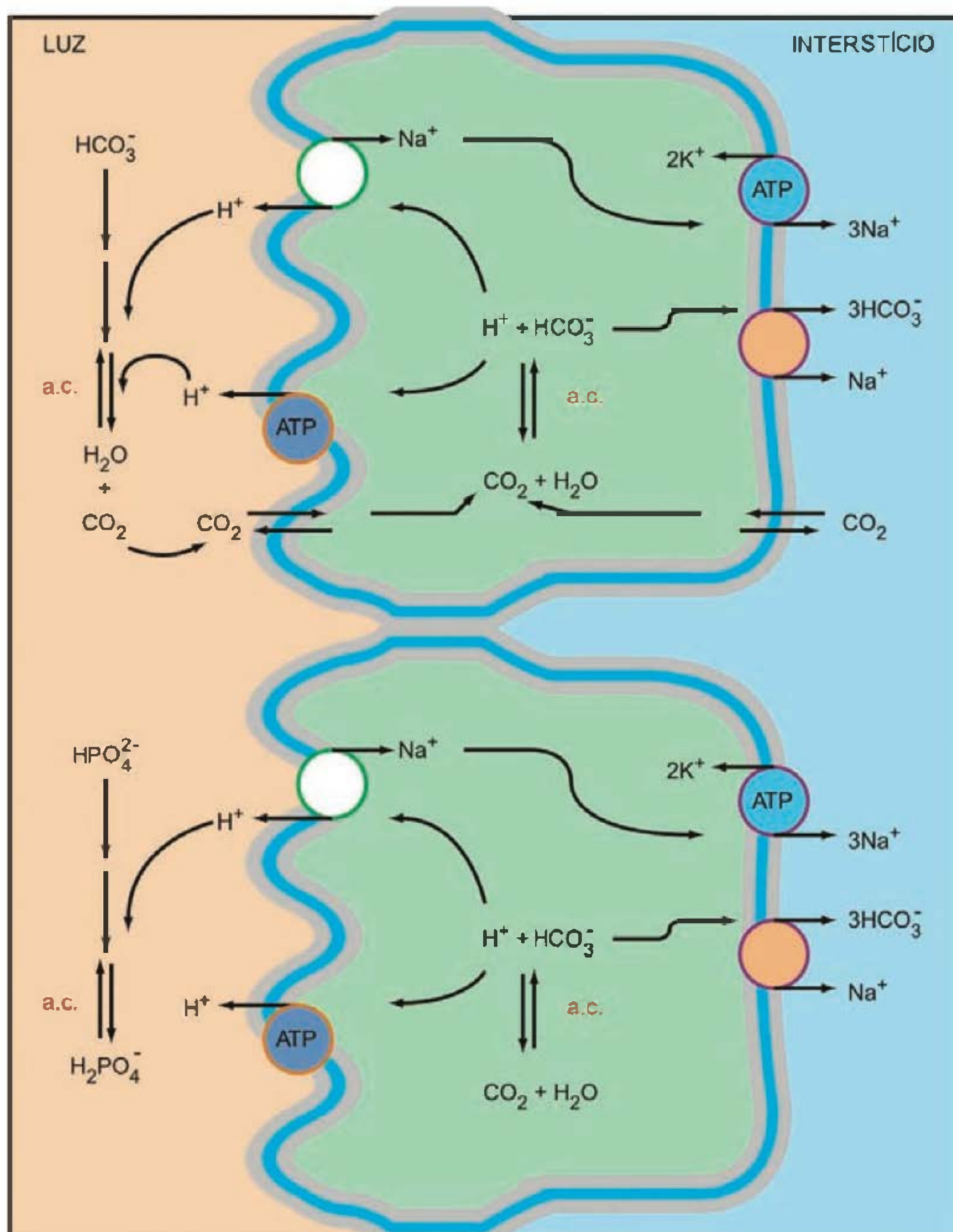


Fig. 41.4 Esquema de secreção de H^+ e excreção de acidez titulável ($H_2PO_4^-$) nos túbulos proximais. Os círculos com o inscrito ATP significam os transportes ativos mediados por ATPases. Os círculos vazios representam sistemas de transporte mediados por carreadores. a.c. = anidrase carbônica. (Modificado de Homem de Bittencourt Jr. PI. *Metabolismo renal da glutamina*. In: Curi R. (ed.) *Glutamina – Metabolismo e Aplicações Clínicas e no Esporte*. Rio de Janeiro: Sprint, 2000, Fig. 2, p. 111.)

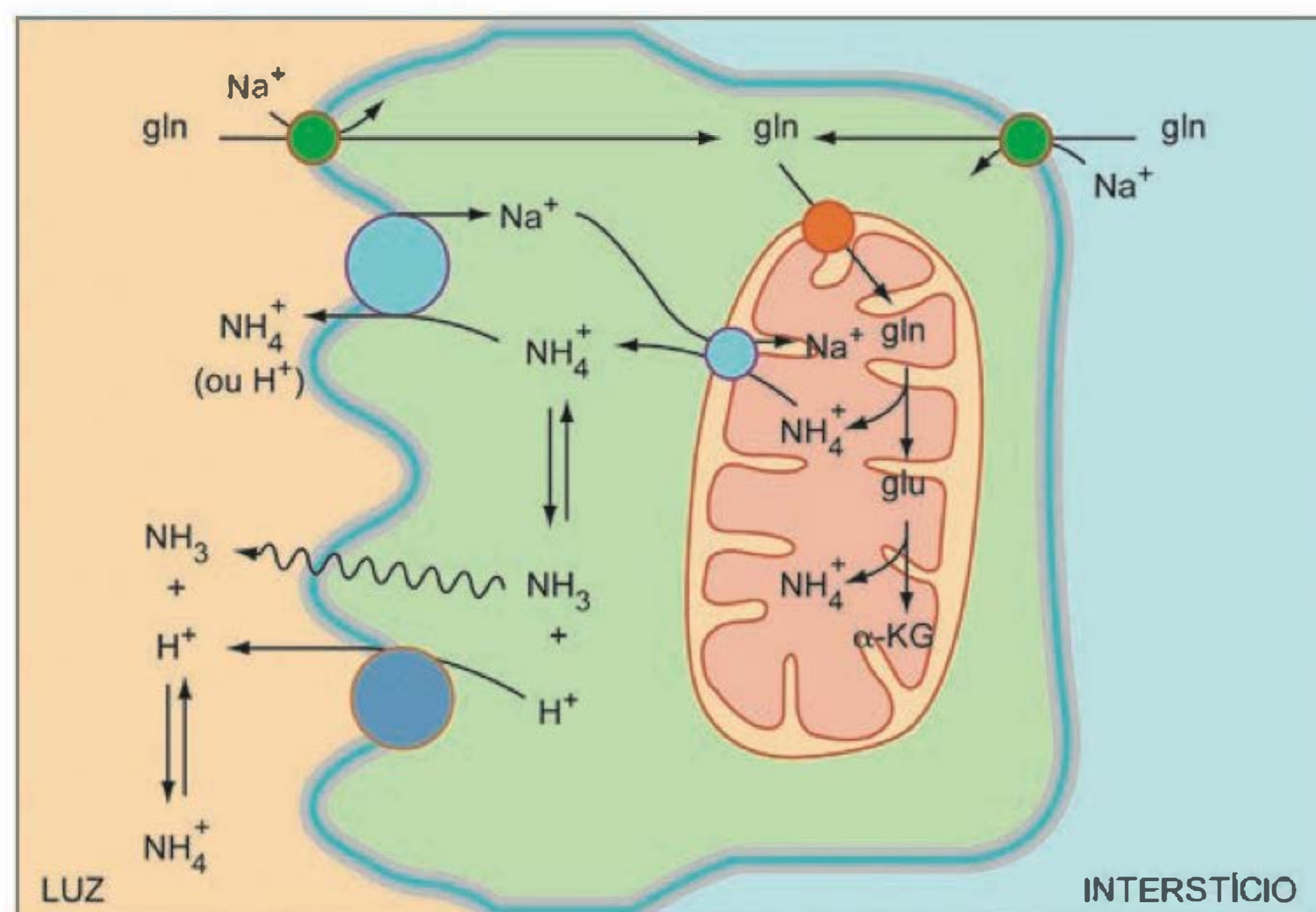


Fig. 41.5 Esquema simplificado do acoplamento entre a metabolização renal de glutamina e a excreção de amônia total ($\text{NH}_3 + \text{NH}_4^+$). Os círculos representam os sistemas de transporte envolvidos. A seta tortuosa indica difusão passiva de NH_3 através da membrana apical das células proximais. $\alpha\text{-KG}$ = α -cetoglutarato (2-oxoglutarato). (Modificado de Homem de Bittencourt Jr. PI. Metabolismo renal da glutamina. In: Curi R. (ed.) *Glutamina – Metabolismo e Aplicações Clínicas e no Esporte*. Rio de Janeiro: Sprint, 2000, Fig. 3, p. 112.)

do sangue, 7,4), especialmente fosfatos (a maior parte) e outros ânions orgânicos, como urato e citrato (Figura 41.4). A outra metade dos H^+ produzidos diariamente é excretada “indiretamente” toda vez que os rins eliminam NH_4^+ na urina (Figura 41.5).

A excreção urinária de NH_4^+ é tão relevante que, em situação de acidose metabólica (quando o pH sanguíneo está abaixo de 7,4 por razões outras que não por problemas respiratórios), os rins podem excretar mais de 200 mmols de NH_4^+ por dia. Isto é obtido quase exclusivamente pela desamidação renal da glutamina. A eliminação do excesso de H^+ sob a forma de NH_4^+ proveniente da glutamina apresenta uma série de vantagens para o organismo por ser metabolicamente menos dispendiosa que a eliminação de fosfatos, que precisam ser removidos de estoques intracelulares ou dos ossos. O cátion amônio é um subproduto do catabolismo protéico que necessariamente seria excretado sob a forma de uréia (produzida exclusivamente no fígado). Além disso, a formação de seu precursor, glutamina, nos tecidos, através da glutamina sintetase, consome apenas 1 ATP e a utilização renal desse aminoácido não envolve consumo de energia. Ao contrário, o metabolismo oxidativo da glutamina nos rins é capaz de fornecer energia diretamente ou ainda através de sua conversão em glicose, que pode ser oxidada posteriormente, gerando CO_2 e H_2O .

MECANISMOS DE ACIDIFICAÇÃO URINÁRIA

Nos rins, após a filtração glomerular, o filtrado do sangue percorre um longo caminho entre a cápsula de Bowman e os ductos coletores que desembocam no ureter (ver Capítulo 34). Durante este trajeto, até 99,5% de toda a água e Na^+ presentes no filtrado são reabsorvidos, enquanto metabólitos indesejáveis e outras substâncias são secretados na luz tubular (ou não são reabsorvidos), dando origem à urina final.

Apesar de a manutenção dos estoques de água do organismo constituir a maior tarefa dos rins em termos evolutivos, a eliminação do excesso indesejável de íons H^+ é um dos maiores desafios, vez que os sistemas tampões, por mais eficientes que sejam, têm uma capacidade finita de resistir aos excessos de H^+ .

Na eliminação renal de H^+ , dois mecanismos básicos estão envolvidos: o **contratransporte** (ou **antiporte**) com o sódio mediado pelo trocador Na^+/H^+ (mecanismo mais importante) e os transportes ativos primários mediados pela H^+ ATPase tipo vacuolar e pela K^+/H^+ ATPase sensível ao omeprazol (Figura 41.4). Através desses mecanismos, não apenas os excessos de H^+ podem ser eliminados na forma de ácidos fixos, como os íons HCO_3^- são reabsorvidos em **co-transporte** (ou **simporte**) com Na^+ . Como, para cada HCO_3^- reabsorvido por esse processo, um íon H^+ é neutralizado em algum território tecidual, a reabsorção de HCO_3^- equivale à eliminação de um H^+ do organismo. Se, por outro lado, ocorrer aumento na oferta de bases ao organismo, os rins passam a excretar bicarbonato na urina com redução paralela na excreção de acidez titulável e NH_4^+ . Os rins eliminam prontamente qualquer excesso de bicarbonato do organismo, sendo muito difícil observar o estabelecimento de um desequilíbrio ácido-básico (alcalose, no caso) por aumento da oferta de bases a não ser que outra condição patológica (como hipovolemia ou hipocalcemia) esteja associada.

A eliminação renal de amônio, por sua vez, depende quase exclusivamente de sua síntese e secreção pelas células tubulares, já que apenas uma pequena quantidade de NH_4^+ livre chega aos túbulos simplesmente por filtração glomerular. Em mamíferos, os íons NH_4^+ produzidos nas células tubulares renais a partir da glutamina (Figura 41.5) podem ser secretados por transporte transepitelial direto da forma ionizada (NH_4^+) em alguns segmentos do néfron, ou, indiretamente, através do acoplamento entre o trans-

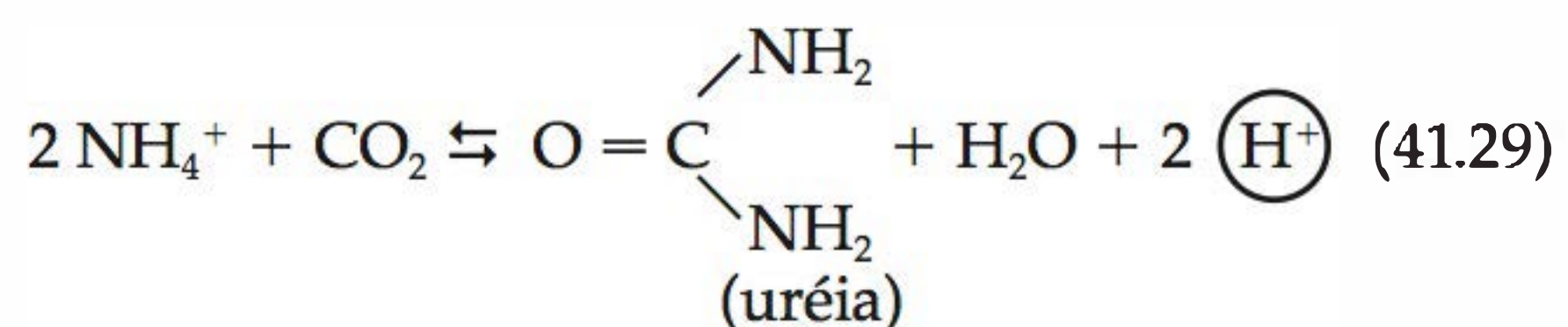
porte de H^+ e a difusão passiva de NH_3 pelas membranas celulares apicais em outros segmentos (Figura 41.5). A secreção da forma ionizada (NH_4^+) ocorre em contratransporte com íons Na^+ , através do trocador Na^+/H^+ sensível ao diurético amilorida. Já a difusão da forma não-iônica (NH_3) ocorre passivamente e é facilitada pela secreção de H^+ que desloca o equilíbrio intracelular da equação 41.28 para a esquerda, no sentido da formação de mais NH_3 que é secretado na luz tubular. O baixo pH do fluido tubular favorece, novamente, a formação de NH_4^+ que pode assim ser excretado (Figura 41.5).



IMPORTÂNCIA DA ELIMINAÇÃO RENAL DE AMÔNIO E PAPEL DA GLUTAMINA

Classicamente, atribuiu-se o efeito tamponante da eliminação renal dos cátions amônio ao fato de que a amônia (NH_3) gerada nas células dos túbulos renais poderia permear as membranas celulares e ganhar a luz tubular. Na luz, a NH_3 reagiria com os H^+ livres secretados nos vários segmentos do néfron gerando NH_4^+ através da reação 41.28. Embora este equilíbrio realmente ocorra em várias porções do néfron e uma parte da "amônia total ($NH_3 + NH_4^+$) excretada" o faça na forma de NH_3 , a desamidação da glutamina (maior via de obtenção de amônia urinária) gera diretamente NH_4^+ e não NH_3 . Isto levou a uma revisão do conceito de como os íons NH_4^+ poderiam participar do equilíbrio ácido-básico.

Um indivíduo normal submetido a uma dieta protéica média produz cerca de 700 a 1.000 mmols de NH_4^+ por dia, quase exclusivamente devido ao catabolismo protéico, sendo a maior parte convertida em uréia através da reação global simplificada



A eliminação de íons NH_4^+ produzidos diariamente a partir da metabolização de proteínas e aminoácidos é muito importante para o organismo porque o NH_4^+ é extremamente tóxico em sua forma livre na circulação, como discutido adiante. Entretanto, a "neutralização" desse excesso de NH_4^+ pela produção hepática de uréia gera dois íons H^+ , o que torna a excreção corpórea de NH_4^+ via ureogênese um processo que acidifica os fluidos corporais. Por isso, a **geração e excreção renais de NH_4^+** são uma **forma indireta de eliminação de H^+** . Isto é, cada NH_4^+ excretado pelos rins impede que o fígado produza uréia e gere H^+ que acidificaria o fluido extracelular. Esse conceito não invalida a visão de que parte do efeito tamponante da eliminação renal de NH_4^+ reside também no fato de que os cátions amônio operam como "carregadores" de H^+ (como na equação 41.28), embora o significado fisiológico da eliminação de H^+ "carregado" por moléculas de NH_3 seja talvez desprezível.

A importância da excreção renal de NH_4^+ como forma de manter o equilíbrio ácido-básico em "parceria" com o fígado pode ser inferida ainda a partir de outras conside-

rações. *In vitro*, devido a seu elevado pKa (9,03 a 37°C) o amônio comporta-se como um ácido extremamente fraco sendo, assim, um pobre doador de prótons. De fato, o equilíbrio da reação 41.28 é fortemente deslocado no sentido da formação de NH_4^+ (em pH 7,4, a razão $[NH_3]/[NH_4^+]$ é de aproximadamente 1:43). Por isso, seria de se esperar que a administração sistêmica de NH_4Cl não produzisse nenhum efeito significativo. Entretanto, infusões de NH_4Cl levam a um quadro de acidose metabólica (pH < 7,40 com simultânea queda da $[HCO_3^-]$ e paralela redução compensatória da P_{CO_2}) porque os íons NH_4^+ são utilizados na síntese hepática de uréia que produz H^+ (41.29). Assim, a administração de sais de amônio pode inclusive ser utilizada na correção da alcalose metabólica (pH > 7,40 com simultâneo aumento da $[HCO_3^-]$ e paralelo aumento compensatório da P_{CO_2}) já que os sais de amônio comportam-se *in vivo* como se fossem ácidos fortes, graças à geração de uréia e concomitante produção de H^+ .

Como a eliminação renal de NH_4^+ advém quase exclusivamente da metabolização da glutamina pelos rins, este aminoácido ocupa um papel de destaque na manutenção do equilíbrio ácido-básico. Pode-se dizer, portanto, que a glutamina é responsável direta pela eliminação de metade da carga diária de H^+ livres produzidos pelo organismo. Além disso, o metabolismo oxidativo da glutamina nos rins (Figura 41.5) gera fluxo de metabólitos para a gliconeogênese renal que é responsável pela produção de cerca de 25% de toda a glicose sistêmica. Em situação de acidose metabólica, quando a eliminação renal de NH_4^+ precisa ser incrementada (para que mais íons H^+ sejam indiretamente excretados pelos rins), ocorre paralelamente um grande aumento na gliconeogênese renal, devido a expressão e aumento de atividade de enzimas que acoplam a amoniogênese e o metabolismo oxidativo da glutamina à produção de glicose. Este acoplamento de fluxos metabólicos é estrategicamente muito eficiente uma vez que, em acidose, a demanda por glicose nos rins aumenta enormemente. Isto se dá para suprir o funcionamento das ATPases responsáveis pelos transportes ativos que participam da eliminação renal dos excessos de H^+ . Portanto, a geração de NH_4^+ acoplada à metabolização da glutamina tem importância não apenas para o equilíbrio ácido-básico como também para a manutenção da glicemia no organismo.

DISTÚRBIOS ÁCIDO-BÁSICOS E RESPOSTAS COMPENSATÓRIAS

Os valores normais para os três parâmetros plasmáticos que determinam o equilíbrio ácido-básico relacionando-se mutuamente pela equação de Henderson-Hasselbalch (41.17 e 41.26) estão apresentados na Tabela 41.1.

Quando a "gangorra" da equação de Henderson-Hasselbalch (Figura 41.3) permanece equilibrada pelos valores de pH, P_{CO_2} e HCO_3^- indicados na Tabela 41.1, diz-se que o organismo encontra-se em equilíbrio ácido-básico. Por outro lado, quando esses parâmetros afastam-se dos valores normais, **mesmo se o pH do plasma permanecer inalterado** (o que pode ocorrer por simples compensação fisiológica), considera-se que um distúrbio ácido-básico esteja ocorrendo.

Tabela 41.1 Parâmetros ácido-básicos normais do plasma*

	Mulheres	Homens
pH	7,40 ± 0,015	7,39 ± 0,015
[H ⁺] (nmol/L)	39,8 ± 1,4	40,7 ± 1,4
P _{CO₂} (kPa)	5,07 ± 0,03	5,47 ± 0,03
P _{CO₂} (mm Hg)	38,0 ± 0,23	41,0 ± 0,23
[HCO ₃ ⁻] (mmol/L)	24,0 ± 2,5	24,0 ± 2,5

*Medidos no sangue arterializado dos capilares sanguíneos.

A elevação do pH sanguíneo para valores acima dos normais é chamada de **alcalose** enquanto a queda para valores abaixo dos normais é chamada de **acidose**. Como o equilíbrio ácido-básico é influenciado tanto pelas concentrações de CO₂ quanto de bicarbonato plasmático (equação 41.26), distúrbios no equilíbrio ácido-básico são considerados **respiratórios** quando a origem estiver relacionada à P_{CO₂}, e **metabólicos** (não-respiratórios), quando a alteração original estiver ligada às concentrações plasmáticas de bicarbonato. Desequilíbrios ácido-básicos devem ser entendidos, contudo, como desordens do organismo. Em seu funcionamento normal, por exemplo, o trato digestório promove algumas modificações transitórias no equilíbrio ácido-básico. Durante a fase gástrica da digestão, o estômago secreta grandes quantidades de HCl (H⁺, portanto) no suco gástrico. Como o ácido secretado provém do plasma sanguíneo, cada H⁺ retirado deixa para trás uma quantidade equivalente de bases (essencialmente representadas pelo HCO₃⁻). Segue-se, portanto, uma onda de alcalose durante a secreção do suco gástrico. Ao contrário, logo que o alimento chega ao duodeno, como o suco pancreático, a bile e demais secreções entéricas contêm grandes quantidades de bicarbonato, ocorre uma ligeira onda acidótica, que contrabalança a onda de alcalose provocada pelas secreções gástricas. Isto é, o excesso de HCO₃⁻ que surge na circulação durante a secreção de suco gástrico é, agora, secretado em direção à luz do intestino delgado. Como o processo digestivo ocorre de maneira extremamente sincronizada, não se observa nenhum desequilíbrio ácido-básico, exceto se houver grande defasagem (patológica) entre o funcionamento do estômago e a chegada do alimento ao intestino delgado, ou em situações mórbidas, como vômitos e diarréias, pois, nestas situações, ocorre perda “líquida” de ácidos ou bases para fora do organismo.

Para que seja alcançado o equilíbrio ácido-básico, existe interação de vários sistemas tampões (intra e extracelulares) do organismo com uma intrincada malha de relações metabólicas interteciduais. Se, por um lado, os rins, o fígado e a musculatura esquelética colaboram entre si para a regulação dos níveis de bicarbonato plasmático, a ventilação pulmonar regula as pressões parciais de CO₂ (Figura 41.6). Por isso, se algum distúrbio metabólico desequilibra a gangorra de Henderson-Hasselbalch (Figura 41.3), o organismo tende a compensar tal alteração modificando o padrão de ventilação pulmonar (**compensação respiratória**). Se, por outro lado, alterações no padrão de ventila-

ção pulmonar acarretarem desequilíbrios ácido-básicos, o organismo lança mão de todo um ajuste metabólico (especialmente a **compensação renal**) que tende a levar os parâmetros ácido-básicos novamente à normalidade.

ACIDOSE METABÓLICA

Quando o organismo acumula excessos de H⁺ (ou perde HCO₃⁻) por um mecanismo que não envolva a respiração, está caracterizada uma acidemia exacerbada, a acidose metabólica. Esta, por sua vez, pode ser causada por várias razões primárias:

- 1. Insuficiência renal na excreção do excesso de acidez titulável, NH₄⁺ ou reabsorção de bicarbonato (acidose renal) e insuficiência renal específica na reabsorção de bicarbonato (acidose tubular renal proximal).
- 2. Diarréias constantes (o conteúdo intestinal é rico em bicarbonato).
- 3. Hipercalemia (no plasma, as concentrações de K⁺ e H⁺ caminham em paralelo sendo que, quanto mais crônica a hipercalemia, maior a dificuldade dos rins de excretar íons hidrogênio, além do que ambos são positivos e o acerto final da concentração urinária de ambos dá-se em nível do néfron distal).
- 4. Acidose láctica e cetoacidose (discutidas individualmente adiante).
- 5. Ingestão acidental de sais de amônio (aumentam a síntese de uréia que é acidogênica; equação 41.29)

Qualquer que seja a razão, os excessos de ácidos são tamponados inicialmente pelos sistemas tampões do organismo conforme esquematizado na Figura 41.2. Como ocorre acréscimo de H⁺ aos fluidos, parte desses prótons é neutralizada pelo bicarbonato dos fluidos biológicos de forma que a gangorra de Henderson-Hasselbalch tende a desequilibrar-se ligeiramente no sentido da formação de CO₂ que é rapidamente eliminado do organismo pela respiração (Figura 41.7). Como existem muitos outros sistemas tampões presentes nos fluidos biológicos (aqui coletivamente chamados de tampões não-bicarbonato, TNB), uma parte dos H⁺ pode também ser neutralizada, fazendo com que a gangorra dos TNB desequilibre-se um pouco para a direita. Uma vez que o CO₂ formado pela reação dos H⁺ com o HCO₃⁻ estimula os quimioceptores centrais localizados no bulbo (que são sensíveis ao pH e P_{CO₂} do liquor) a frequência respiratória aumenta, incrementando a eliminação de CO₂ pela ventilação pulmonar (compensação respiratória).

À medida que o pH vai voltando ao normal (devido ao tamponamento e à compensação respiratória), os equilíbrios dos TNB tendem a deslocar-se novamente para a esquerda, liberando os íons H⁺ previamente tamponados. Paulatinamente, esses H⁺ entram na gangorra do bicarbonato levando à produção de mais CO₂ que pode novamente ser eliminado pela respiração (Figura 41.7). Isso faz com que, ao final da compensação da acidose metabólica, os níveis plasmáticos de HCO₃⁻ e CO₂ estejam diminuídos. Se a causa primária da acidose metabólica persistir sem ser eliminada, a compensação respiratória, sozinha, é insuficiente para garantir o equilíbrio ácido-básico. Nesses casos, os rins tendem a aumentar a excreção de acidez titulável e NH₄⁺, além de incrementar a reabsorção de HCO₃⁻.

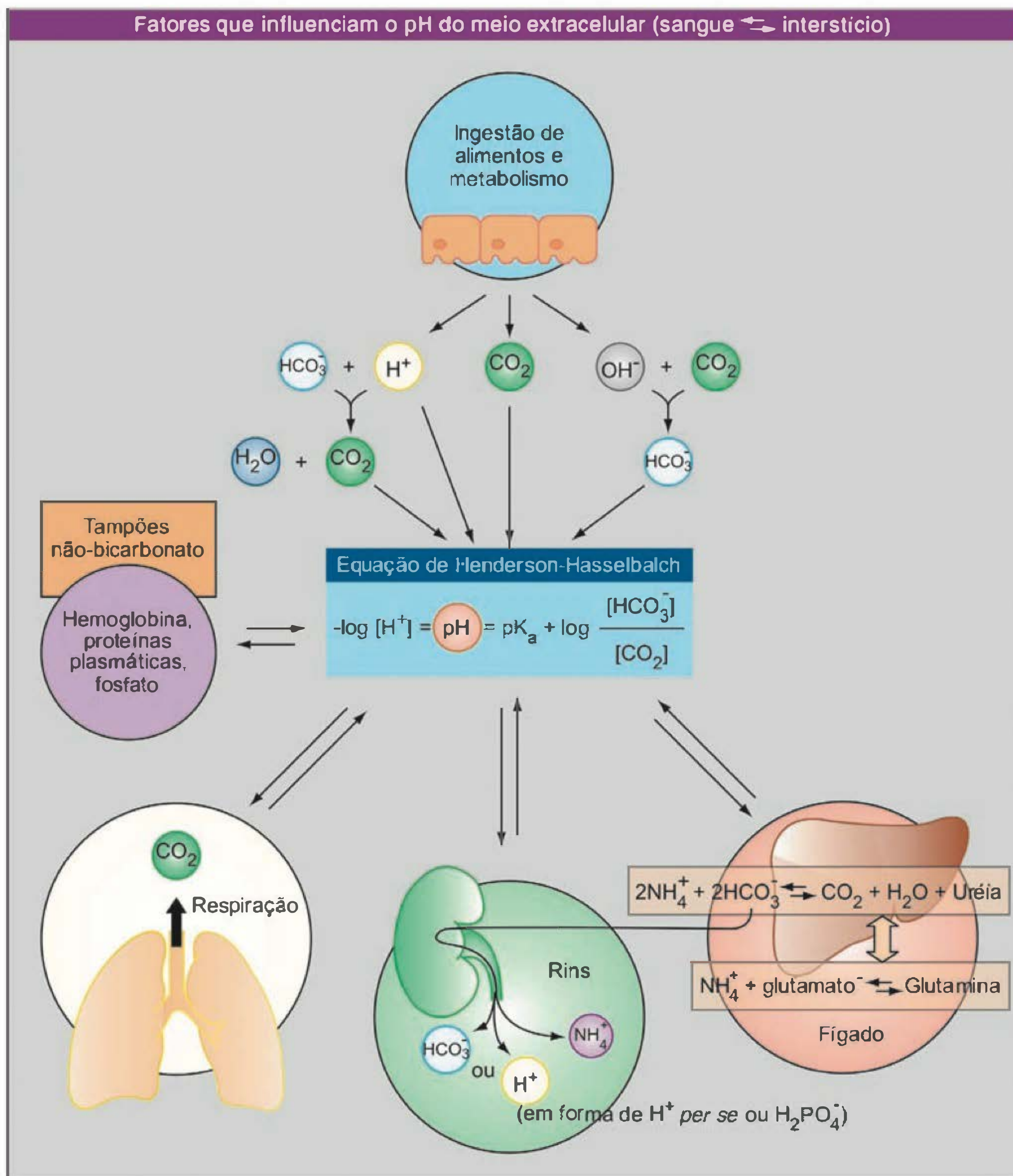


Fig. 41.6 Resumo dos fatores que influenciam o pH do meio extracelular. Dependendo da dieta consumida, o excesso ou déficit de H^+ é contrabalançado como descrito na equação de Henderson-Hasselbalch através dos tampões plasmáticos, intersticiais e intracelulares. É mostrado o papel dos pulmões na regulação das concentrações de CO_2 e dos rins, na manipulação de H^+ livre, acidez titulável, HCO_3^- e NH_4^+ . O metabolismo hepático de amônio também está representado. (Modificado de Silbernagl S, Despopoulos A. *Fisiologia: Texto e Atlas*. 5.ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2003, Fig. A, p. 139.)

Papel da glutamina na adaptação à acidose metabólica crônica

Quando, por qualquer razão, a produção de H^+ pelo organismo excede em muito a capacidade fisiológica de tamponamento a curto prazo do pH sanguíneo, estabelece-se a situação de acidose. Este é o caso do jejum prolongado e diabetes melito descompensado, onde a grande mobilização de ácidos graxos e corpos cetônicos tende a causar acidose metabólica grave, com depleção dos estoques de HCO_3^- corpóreos. Particularmente no diabetes, a situação é agravada pelo fato de que a insu-

lina é um estimulante fisiológico da atividade da bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase. Na ausência do hormônio ou ante a resistência à sua ação, a capacidade celular de importar K^+ fica diminuída com conseqüente tendência à hipercalemia, o que dificulta as trocas celulares de H^+ do meio extracelular por K^+ do meio intracelular, agravando o quadro acidótico.

Alterações agudas no pH sanguíneo levam a um ajuste imediato na produção e excreção renais de NH_4^+ em paralelo com a captação e metabolização de glutamina pelas células corticais renais, de sorte que a produção tubular de NH_4^+ é função linear do pH sanguíneo.

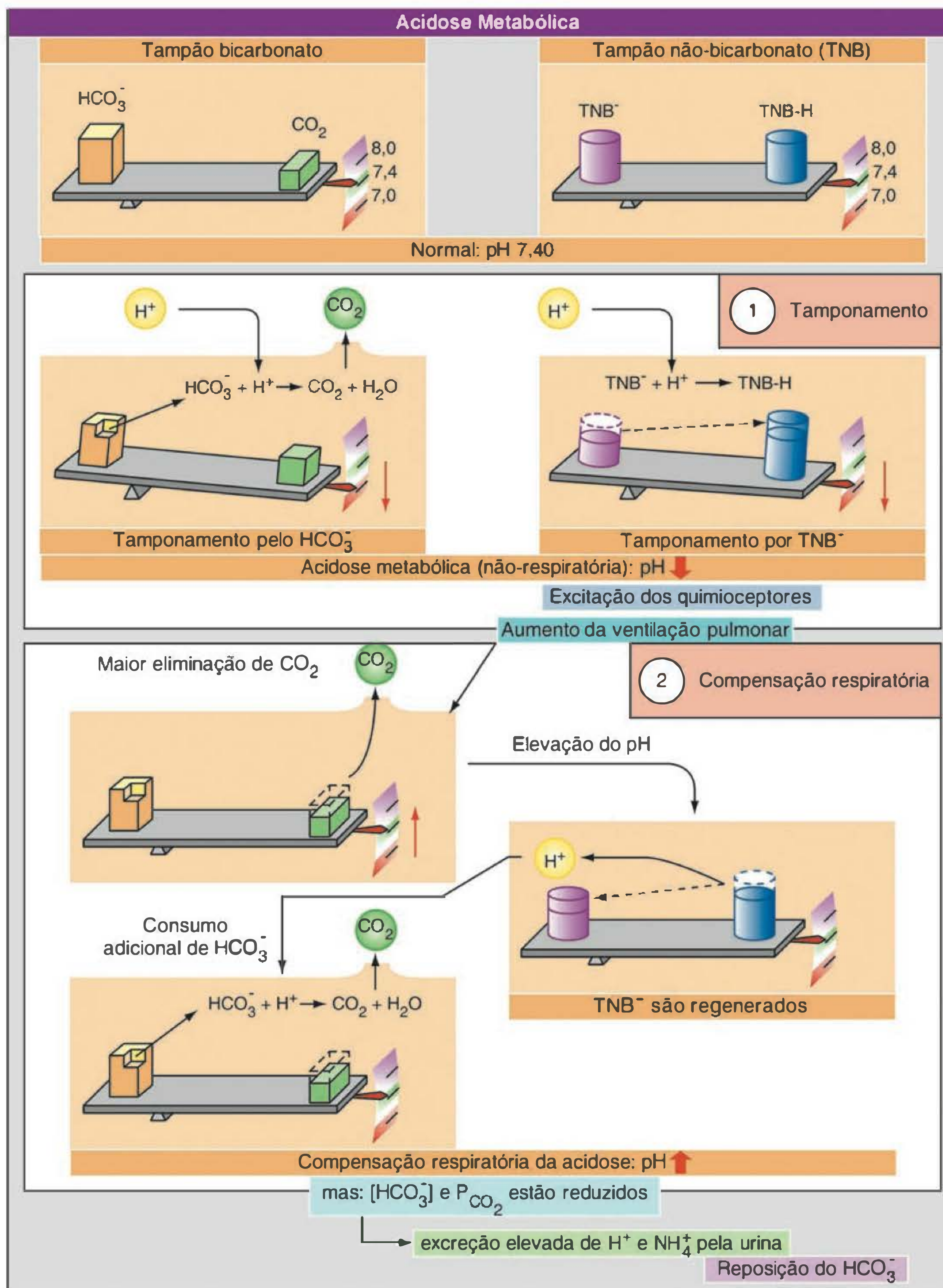


Fig. 41.7 Esquema de ajuste fisiológico na acidose metabólica. A figura ilustra os efeitos da adição de ácidos na “gangorra logarítmica” de Henderson-Hasselbalch e os mecanismos de ajuste compensatório: aumento na ventilação pulmonar seguido de acertos na excreção renal de amônio e bicarbonato. (Modificado de Silbernagl S, Despopoulos A. *Fisiologia: Texto e Atlas*. 5.^a ed., Porto Alegre: Artmed, 2003, Fig. A, p. 143.)

Esses ajustes rápidos (em menos de um minuto) são devidos, basicamente, a ajustes automáticos na atividade de enzimas da rota de metabolização renal de glutamina, como a α -cetoglutarato desidrogenase (α -KGDH), cuja atividade (velocidade de catálise) e afinidade (sensibilidade para operar rapidamente com concentrações mais baixas de substrato) aumentam instantaneamente em resposta a quedas de pH do fluido extracelular (que está em equilíbrio com o fluido intracelular, onde se encontram tais enzimas). Cronicamente, no entanto, a capacidade de tamponamento e/ou eliminação dos excessos de H^+ tem de ser incrementada de maneira que o organismo atinja um novo estado de equilíbrio ácido-básico. Neste sentido, a adaptação do metabolismo da glutamina é, talvez, a mais notável alteração em defesa do equilíbrio ácido-básico e da homeostase do organismo. Na acidose metabólica crônica, o metabolismo da glutamina é redirecionado e incrementado, não apenas nos rins, mas também no fígado e músculo que geram o fluxo necessário para a utilização renal do aminoácido. De um lado, os sistemas de transporte e as enzimas-chave para a utilização de glutamina têm sua atividade e/ou expressão aumentadas nos rins durante a acidose metabólica. De outro, a produção muscular e hepática de glutamina também aumenta em consonância com a demanda renal pela mesma.

Na acidose metabólica, observa-se produção líquida de glutamina pelo fígado e músculo esquelético. Contudo, a taxa de liberação de glutamina por tecidos está aumentada proporcionalmente à captação e utilização do aminoácido pelos rins, fazendo com que as concentrações plasmáticas do aminoácido tendam a permanecer praticamente constantes. Isto ocorre porque a acidose redireciona o fluxo de nitrogênio especialmente no fígado e músculo no sentido da produção de glutamina para os rins. A acidose também aumenta a produção de glicocorticóides que incrementa a proteólise muscular estimulando a liberação de glutamina pelo músculo. Durante períodos prolongados sob acidose metabólica (diabetes, jejum prolongado, acidose láctica), ocorre uma complexa adaptação do metabolismo da glutamina nas células tubulares proximais de maneira a prover uma utilização maior e sustentada de glutamina no sentido da produção de NH_4^+ . A capacidade dos rins de utilizar glutamina e produzir amônia aumenta durante os primeiros dois a sete dias de acidose metabólica. Esta adaptação é devida a um aumento na capacidade dos seguintes processos: transporte mitocondrial de glutamina e atividade da glutaminase dependente de fosfato (PDG), glutamato desidrogenase (GDH) e fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) mas não por aumento induzido na atividade da α -KGDH (como observado na acidose aguda). Após o restabelecimento do estado de equilíbrio ácido-básico, este aumento no fluxo de glutamina para os rins ainda persiste por vários dias até que a atividade das enzimas envolvidas torne ao normal. Quando o pH sanguíneo volta à normalidade, os íons H^+ estocados no fluido intracelular são, então, remanejados para o extracelular e, paulatinamente, eliminados do organismo. É importante salientar ainda que tais alterações metabólicas são observadas somente durante a acidose metabólica, mas não quando o organismo enfrenta uma acidose de origem respiratória.

Acidose láctica

O ácido láctico é produzido continuamente em nosso organismo através da metabolização anaeróbia da glicose (apenas glicólise citossólica sem que o piruvato formado seja oxidado na mitocôndria pelo ciclo de Krebs) que ocorre nos eritrócitos e na medula renal. Uma importante fonte de ácido láctico é a musculatura esquelética quando submetida a exercícios de curta duração e alta intensidade (subir escadas correndo ou numa corrida de 100 metros rasos). O ácido láctico formado é utilizado como precursor de glicose (gliconeogênese), sendo removido rapidamente da circulação pelo fígado. Pode ainda ser oxidado a CO_2 e H_2O em vários tecidos, dependendo de seu estado metabólico e dos hormônios presentes, mas esta via é fisiologicamente menos importante. Apesar disso, em algumas situações pode ocorrer acúmulo de ácido láctico no plasma levando a um quadro de acidose metabólica conhecida como **acidose láctica**.

Embora não haja limites rigidamente estabelecidos, considera-se a concentração plasmática de ácido láctico entre 1 e 2 mM como normal, a partir de 5 mM, alterada e, acima de 10 mM, perigosa. Na verdade, a acidose láctica (> 5 mM) é o desequilíbrio ácido-básico mais comumente encontrado em pacientes acidóticos e seus sintomas clínicos incluem fraqueza muscular, anorexia, êmese e mal-estar generalizado, podendo levar ao coma e à morte se não tratada.

As causas clínicas para a acidose láctica incluem a **hipóxia tecidual** (a causa mais comum, desencadeada por situações que comprometem a utilização oxidativa de metabólitos energéticos pelas células, como, por exemplo, no **choque hemorrágico hipovolêmico** e na insuficiência cardíaca congestiva), em situações patológicas (insuficiência hepática, por exemplo) ou com o uso de drogas que **bloqueiam a gliconeogênese** (principal ponto de utilização de ácido láctico), como álcool e hipoglicemiantes orais do tipo biguanidas, e ainda na presença de **tumores** (alta taxa de consumo anaeróbio de glicose) e na **insuficiência renal** (como era de se esperar, tendo em vista a importância dos rins para a homeostase ácido-básica).

O tratamento clínico da acidose láctica vai depender muito de sua origem. Se sua causa estiver relacionada à hipovolemia, a infusão de soluções salinas isotônicas normalmente resolve a situação. Quando as causas tiverem natureza mais metabólica, a administração cuidadosa de bicarbonato tende a resolver o problema. Nesses casos, no entanto, deve-se ter em mente que, apesar de o restabelecimento do pH sanguíneo ser a meta mais importante a ser alcançada, a rápida elevação do pH plasmático pode ser perigosa especialmente em pacientes "adaptados" por longos períodos ao estado de acidose láctica.

Cetoacidose

Corpos cetônicos (acetoacetato e 3-hidróxi-butirato) são ácidos em sua natureza (com pKa mais baixos que o do ácido acético). Por isso, sua presença no sangue impõe sempre uma considerável carga ácida aos sistemas tampões do organismo. Concentrações plasmáticas relativamente altas (até 8 mM) de corpos cetônicos podem ser encontradas no jejum prolongado, mas não representam grandes proble-

mas clínicos. Este não é o caso, no entanto, da cetoacidose causada por diabetes descontrolado, que representa um risco iminente para o indivíduo. Concentrações plasmáticas de 25 a 30 mM de corpos cetônicos são comumente encontradas em pacientes diabéticos descompensados e levam a um grave quadro acidótico que é agravado mais ainda pelas altas concentrações de ácidos graxos livres circulantes e ácido láctico que são características típicas de diabetes melito (especialmente do tipo I, insulino-dependente) não controlado. Uma vez detectada, a cetoacidose diabética pode ser revertida pela administração de insulina que estimula o metabolismo da glicose invertendo o metabolismo tecidual de uma condição catabólica para uma mais anabólica, o que impede a mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo, melhorando o quadro. A administração cuidadosa de bicarbonato de sódio isotônico pode ser útil como coadjuvante no tratamento com insulina nos casos mais graves.

ALCALOSE METABÓLICA

Embora a acidose metabólica seja a causa mais comum de desequilíbrio ácido-básico, é possível detectar em pacientes a existência da situação oposta: a alcalose metabólica. Esta pode ocorrer primariamente quando o organismo recebe infusão de bicarbonato além do necessário para o restabelecimento dos parâmetros ácido-básicos normais (ou, ainda, pela ingestão accidental de grandes quantidades deste íon) e pela perda direta de ácidos do organismo (vômitos). A exemplo do que se observa na acidose metabólica, em primeiro lugar ocorre o tamponamento do excesso de bases, com o desequilíbrio das gangorras de Henderson-Hasselbalch e dos TNB (Figura 41.7) para a esquerda. Embora ocorra, a compensação respiratória da alcalose metabólica é muito mais limitada, porque causa redução paralela na taxa de ventilação pulmonar que, por sua vez, leva a um déficit de O_2 no organismo que acaba sendo limitante ao processo de compensação. Se a alcalose não tiver origem renal, o aumento na excreção de bicarbonato tende a resolver o distúrbio primário.

ACIDOSE RESPIRATÓRIA

Reduções funcionais do parênquima pulmonar (como as ocasionadas por tuberculose, câncer e enfisema pulmonar), dificuldades de trocas gasosas (edema pulmonar), paralisia da musculatura respiratória (paralisia infantil), estímulos respiratórios insuficientes (intoxicação com depressores do sistema nervoso central, como hipnóticos) levam a um acúmulo de CO_2 e conseqüente redução do pH sanguíneo (a gangorra de Henderson-Hasselbalch inclina-se para a direita, mas por um excesso primário nas concentrações de CO_2 e conseqüente aumento nas concentrações de HCO_3^- , Figura 41.8). O H^+ formado a partir do consumo dos excessos de CO_2 via anidrase carbônica é, então, tamponado pelos TNB. Entretanto, diferentemente do que se observa na acidose metabólica, quando o aumento compensatório da ventilação pulmonar tende a normalizar o pH, na acidose de origem respiratória não há como se compensar pela ventilação, pois esta é justamente a causa primária do distúrbio ácido-básico. Assim,

o acerto final deve ser realizado pelos rins basicamente através do aumento na excreção de acidez titulável. Como discutido anteriormente, incrementos na metabolização renal de glutamina só são observados na acidose metabólica. Se a situação for normalizada, o excesso de HCO_3^- formado pelas gangorras do bicarbonato e dos TNB forçará esses equilíbrios para a esquerda, levando, respectivamente, à formação de CO_2 (que poderá ser eliminado pela respiração) e de mais íons H^+ que serão eliminados pela urina.

ALCALOSE RESPIRATÓRIA

Alcalose respiratória pode ser observada após hiperventilação (voluntária ou por motivos psíquicos) ou pela permanência em locais de grande altitude (mais de 3 semanas a 4.000 m para um habitante previamente adaptado ao nível do mar). Neste caso, a deficiência de CO_2 no plasma é a causa do distúrbio. O tamponamento automático desloca os equilíbrios das gangorras de Henderson-Hasselbalch e dos TNB para a esquerda, embora seja observado consumo compensatório moderado de HCO_3^- . Para que seja restabelecido o equilíbrio novamente, mais HCO_3^- precisa ser eliminado do organismo, o que se dá pelo aumento da excreção renal do íon (compensação renal).

O nomograma ácido-básico da Figura 41.9 ilustra os vários perfis ácido-básicos possíveis de acordo com o pH e as concentrações de CO_2 e bicarbonato no sangue arterial (ou arterializado obtido de capilares). Como o pH (eixo das abscissas) é função linear do logaritmo das concentrações de HCO_3^- (eixo das ordenadas), quando ambos os parâmetros são plotados em escala decimal, a concentração de CO_2 pode ser obtida em escala logarítmica nas isóbaras (curvas isobáricas) que permeiam o gráfico. Note que cada isóbara representa uma curva da família das várias possíveis pressões parciais de CO_2 para as quais existem inúmeras combinações de HCO_3^- e pH possíveis. A área central corresponde aos valores tipicamente encontrados em situação normal, enquanto os afastamentos periféricos indicam os vários desequilíbrios ácido-básicos passíveis de serem encontrados. Observe ainda que, nos distúrbios respiratórios crônicos, a compensação renal do HCO_3^- faz com que o pH sanguíneo tenda a ficar cada vez mais próximo da normalidade enquanto se “caminha” por uma mesma isóbara de CO_2 . Por exemplo, “caminhando-se” pela isóbara de 20 mm Hg de CO_2 (que abrange desde situações de acidose metabólica até alcalose respiratória crônica), vê-se que, na alcalose respiratória aguda (pH = 7,6; HCO_3^- = 19 mmol/L), a eliminação compensatória de HCO_3^- pelos rins faz com que o pH possa até mesmo retornar aos valores normais (7,4, por exemplo, com HCO_3^- podendo cair até 12 mmol/L). Entretanto, não se pode dizer que o indivíduo esteja em completo equilíbrio ácido-básico. Trata-se, neste caso, apenas de uma situação de alcalose respiratória crônica compensada. Em algum momento, a causa do distúrbio precisa ser eliminada para que os estoques iniciais de HCO_3^- e CO_2 voltem ao normal, restabelecendo o potencial tamponante previamente existente no organismo.

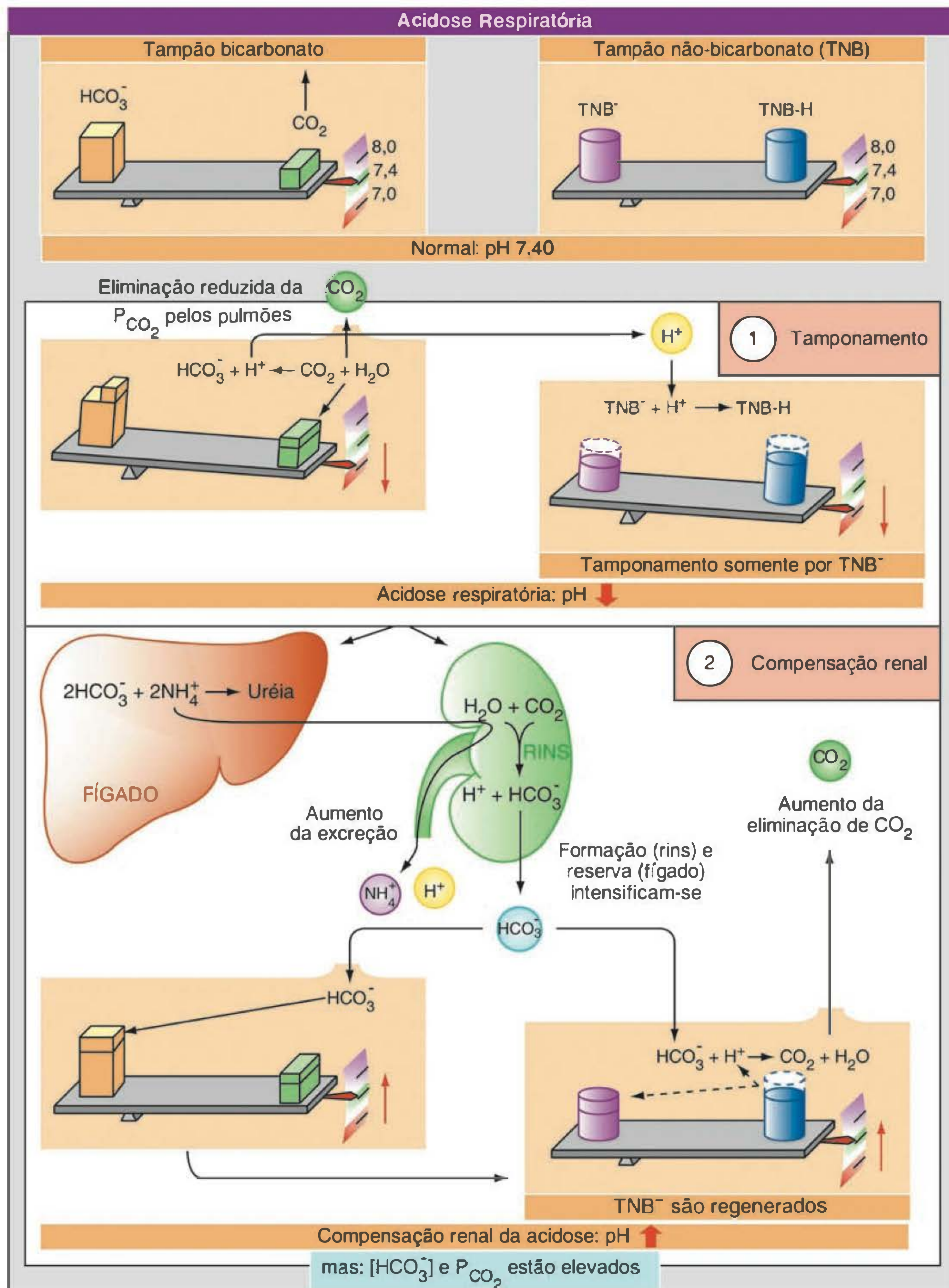


Fig. 41.8 Esquema de ajuste fisiológico na acidose respiratória. A figura ilustra os efeitos da adição de ácido gás carbônico na “gan- gorra logarítmica” de Henderson-Hasselbalch e os mecanismos renais e de ajuste compensatório. (Modificado de Silbernagl S, Despopoulos A. *Fisiologia: Texto e Atlas*. 5.ª ed., Porto Alegre: Artmed, 2003, Fig. B, p. 145.)

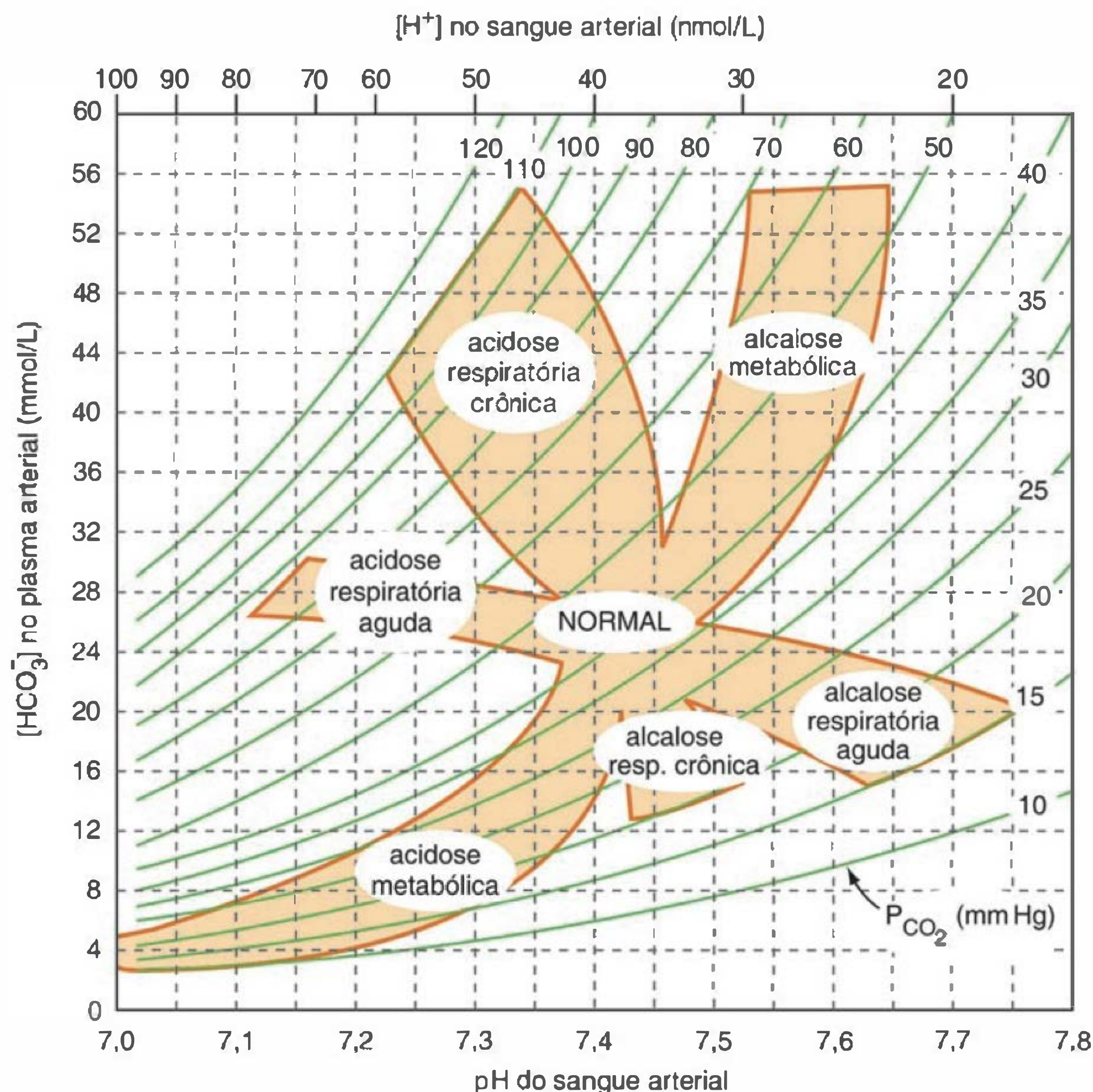


Fig. 41.9 Diagrama pH-bicarbonato: nomograma ácido-básico. No esquema vêem-se as principais áreas de desordens no equilíbrio ácido-básico observáveis no sangue humano. Como o pH e a concentração de CO_2 das amostras de sangue arterial podem ser conhecidos facilmente através do uso de aparelhos de gasometria munidos de membranas seletivas para H^+ e CO_2 , a concentração inicial de HCO_3^- (conforme a equação de Henderson-Hasselbalch) pode ser obtida cruzando-se os dois primeiros valores com as linhas isóbaras (isobáricas logarítmicas) que indicam as possíveis pressões parciais de CO_2 nas amostras. (Modificado de DuBase Jr. TD. Acid-base disorders. In: Brenner BM. (ed.) *Brenner and Rector's The Kidney*. 7th ed., New York: Saunders, 2004, Fig. 20.9, p. 938.)

AVALIAÇÃO CLÍNICA DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO

Os limites de pH compatíveis com a vida vão de 7,00 a 7,80. Fora desta faixa, os sistemas bioquímicos de nossas células entram em falência generalizada, levando à morte. Considerando-se que este intervalo é relativamente muito estreito, o rápido diagnóstico de possíveis alterações no equilíbrio ácido-básico, sua prevenção e/ou manipulação clínica são da maior importância.

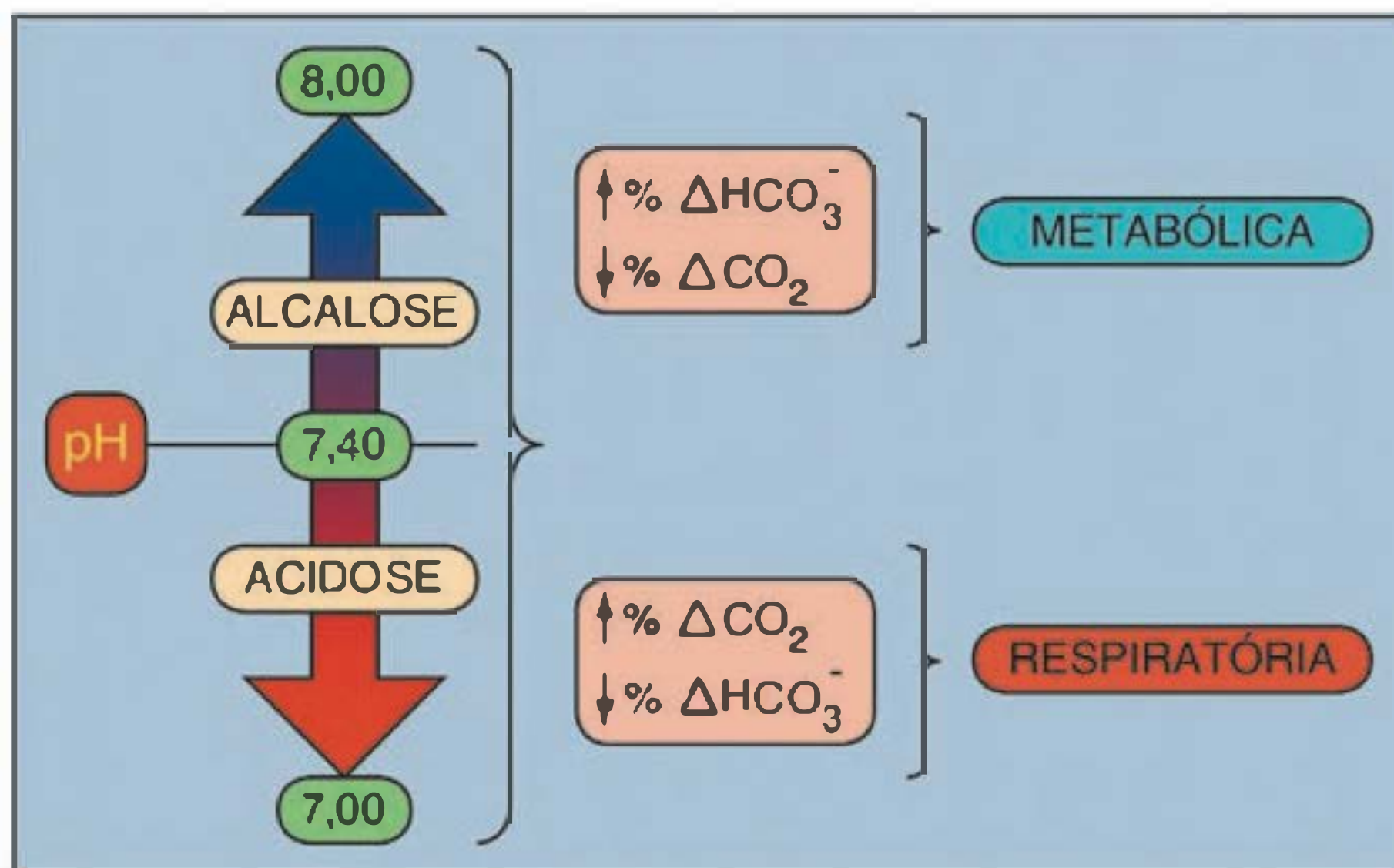
Clinicamente, o *status* do equilíbrio ácido-básico de um paciente pode ser avaliado conhecendo-se o pH, a P_{CO_2} e a $[\text{HCO}_3^-]$ do sangue arterial. Medidas de pH são efetuadas em sistemas de gasometria munidos de eletrodos de vidro sensíveis às concentrações de H^+ presentes nas amostras ensaiadas. Da mesma forma, a P_{CO_2} é medida nesses sistemas com o uso de eletrodos de vidro especial para a detecção das concentrações (pressões parciais) de CO_2 das amostras. Embora a $[\text{HCO}_3^-]$ não possa ser medida diretamente, pode ser calculada com precisão quando se conhecem o pH e a P_{CO_2} das amostras.

Conhecendo-se os valores de pH, P_{CO_2} e a $[\text{HCO}_3^-]$ sanguíneos e dispondo-se de nomogramas como o ilustrado na Figura 41.9 é possível descrever o estado do equilíbrio ácido-básico do indivíduo. Todavia, mesmo sem se dispor de um nomograma como esse, ainda é possível diagnosticar um desequilíbrio ácido-básico, com base nas alterações relativas de HCO_3^- e CO_2 sanguíneos. Por exemplo, considerando-se que pelo menos uma das variáveis da equação de Henderson-Hasselbalch mostre-se alterada durante os desequilíbrios ácido-básicos, diz-se que o distúrbio é de origem metabólica quando a percentagem de variação (Δ) no HCO_3^- for maior que a observada para a variação no CO_2 , enquanto distúrbios respiratórios caracterizam-se por maiores desvios nas concentrações de CO_2 quando comparados com a variação do HCO_3^- (Quadro 41.2).

Diferentemente das precisas medidas plasmáticas que podem ser realizadas para pH e P_{CO_2} e o conseqüente cálculo da $[\text{HCO}_3^-]$, alguns parâmetros urinários importantes para que se estabeleça a origem de distúrbios ácido-básicos não podem ser conhecidos diretamente

Quadro 41.2 Natureza do distúrbio ácido-básico com base no HCO_3^- e CO_2 sanguíneos

Considerando-se que pelo menos uma das variáveis da equação de Henderson-Hasselbalch mostra-se alterada durante os desequilíbrios ácido-básicos, diz-se que o distúrbio é de origem metabólica quando a percentagem de variação (Δ) no HCO_3^- for maior que a observada para a variação no CO_2 , enquanto distúrbios respiratórios caracterizam-se por maiores desvios nas concentrações de CO_2 quando comparados com a variação do HCO_3^- .



de maneira tão trivial. Este é o caso do cátion amônio, já que ensaios clínicos para a determinação das concentrações urinárias de NH_4^+ nem sempre estão disponíveis e, às vezes, não são de exatidão confiável. Assim, o cálculo da excreção de NH_4^+ pelos rins é feito de maneira indireta. Considere, por exemplo, uma situação de acidose metabólica. Como discutido antes, neste caso deve ocorrer incremento na excreção de acidez titulável pelos rins de sorte que o pH urinário tende a reduzir-se bastante. Por isso, pouco ou nenhum bicarbonato será encontrado na urina (pois a gangorra de Henderson-Hasselbalch estará fortemente deslocada no sentido da formação de CO_2 a partir da reação do HCO_3^- com o excesso de H^+ excretado na urina). Para determinar se isso está realmente acontecendo e, principalmente, para conhecer a carga de NH_4^+ excretada nessas situações, utiliza-se o conceito do hiato aniônico urinário (ou *urinary anion gap*, em inglês, ou ainda *diferença de ânion urinário*). O hiato aniônico é um cálculo indireto da carga excretada de NH_4^+ baseado nas concentrações urinárias de Na^+ , K^+ e Cl^- (41.30). O conceito de hiato aniônico parte do princípio de que os principais cátions presentes na urina são Na^+ , K^+ e NH_4^+ , sendo que o principal ânion acompanhante é o Cl^- (para a manutenção da eletroneutralidade), já que praticamente todo o HCO_3^- tende a ser

reabsorvido pelo néfron (e mais ainda em situações de acidose metabólica).

$$\text{Hiato aniônico urinário} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] \quad (41.30)$$

Isto é, se o cloreto estivesse acompanhando apenas o Na^+ e o K^+ na urina, o valor do hiato aniônico deveria ser zero. Quando ocorre excreção de NH_4^+ , mais Cl^- é secretado para acompanhar o cátion, de forma que observa-se um excesso de cloretos em relação ao que se esperaria se este ânion estivesse apenas acompanhando o Na^+ e o K^+ . Este excesso deve-se aos Cl^- que acompanham o cátion NH_4^+ . Como resultado, o hiato aniônico (que equivale à concentração urinária de NH_4^+) mostrará valores cada vez mais negativos quando a excreção de NH_4^+ for incrementada.

O mesmo conceito pode ser aplicado ao plasma, e, depois da medida dos eletrólitos, o hiato aniônico plasmático pode ser calculado. Neste caso, o hiato aniônico pode ser obtido pela diferença entre o somatório das concentrações plasmáticas dos ânions cloreto e bicarbonato e seu principal cátion acompanhante, o sódio (41.31).

$$\text{Hiato aniônico plasmático} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) \quad (41.31)$$

Na verdade, o hiato aniônico medido é devido a proteínas plasmáticas em sua forma aniônica, HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} e ânions orgânicos e seu valor normal situa-se entre 8 e 16 mEq/L (12 mEq/L é um valor médio esperado). Valores para o hiato aniônico maiores que 16 mEq/L indicam adição de ácidos mais fortes que o carbônico (ácido láctico, por exemplo) ao plasma numa taxa maior que a capacidade do organismo de eliminar o ânion equivalente (lactato, no caso). O hiato aniônico aumenta quando as concentrações plasmáticas de K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} diminuem e quando ânions orgânicos acumulam-se no sangue. Por isso, o hiato aniônico aumenta quando ocorre acidose metabólica devido a acidose láctica, cetoacidose ou qualquer outra forma de acidose acompanhada de acúmulo de ânions orgânicos, mas não aumenta em resposta a acidose hiperclorêmica ou por ingestão de NH_4Cl diretamente. Dessa forma, o hiato aniônico pode ser de algum valor no diagnóstico diferencial da acidose metabólica.

LEITURA ADICIONAL

1. Aires MM. (ed.) *Fisiologia*, 2.ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, Caps. 17, 18 e 60.
2. Cogan MG, Rector FC Jr. Acid-base disorders. In: Brenner BM, Rector FC Jr. (eds.) *The Kidney*. 4th ed., New York: Saunders, 1994, pp. 457-517.
3. Homem de Bittencourt Jr. PI. Metabolismo renal da glutamina. In: Curi R. (ed.) *Glutamina – Metabolismo e Aplicações Clínicas e no Esporte*. Rio de Janeiro: Sprint, 2000, pp. 107-30.
4. Newsholme E, Leech AR. (eds.) *Biochemistry for the Medical Sciences*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 1984, pp. 382-441, 481-508 e 509-35.
5. Silbernagl S, Despopoulos A. (eds.) *Fisiologia: Texto e Atlas* 5.ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2003, pp. 138-47 e 174-7.

SEÇÃO 6

FISIOLOGIA GASTRINTESTINAL

C A P Í T U L O 42

SISTEMA GASTRINTESTINAL: ESTRUTURA, INERVAÇÃO E PRODUÇÃO DE HORMÔNIOS

Raul Manhães-de-Castro
Sônia Maria Oliveira Cavalcanti Marinho

Fisiologia geral do aparelho digestório

Estrutura do sistema digestório

- Estrutura geral
- Cavidade oral e faringe
- Esôfago
- Estômago
- Intestino delgado
- Intestino grosso

Estruturas anexas

- Glândulas salivares
- Pâncreas
- Fígado e vesícula biliar

Inervação

- Inervação extrínseca
- Inervação intrínseca

Hormônios gastrintestinais

- Hormônios gastrintestinais
-

FISIOLOGIA GERAL DO APARELHO DIGESTÓRIO

A **nutrição** é característica imanente da vida. Desde os seres unicelulares mais primitivos até aqueles pluricelulares mais complexos, a obtenção de matéria do meio ambiente é fator imperativo de suas existências. Pode-se afirmar que não existiria vida sem nutrição e nem nutrição sem a presença dos seres vivos, tais quais concebemos atualmente.

As substâncias capazes de fornecer elementos essenciais e energia para manutenção das atividades vitais estão contidas nos alimentos. Os **alimentos** devem satisfazer as necessidades de manutenção, crescimento, trabalho e restauração dos tecidos vivos. De acordo com suas fontes, os alimentos podem ser classificados em: animais (carne, leite, ovos, banhas), vegetais (leguminosas, cereais, açúcar, óleos) ou minerais (sais e água). Os alimentos se constituem de substâncias químicas mais simples, denominadas

nutrientes. Estes se classificam em: proteínas, lipídios, carboidratos, vitaminas, sais, água etc., os quais participam de funções específicas no organismo, tais como fornecimento de energia metabólica, síntese de moléculas, reparo de tecidos e regulação de reações orgânicas. Os nutrientes são ainda classificados em energéticos (lipídios, carboidratos, proteínas), construtores (proteínas, carboidratos, gorduras e alguns sais) ou reguladores (vitaminas, sais, água). Em geral, os nutrientes no organismo não são exclusivamente energéticos, construtores ou reguladores. Cada um deles realiza melhor sua função quando associado a outros. Além de serem fonte de nutrientes, há alimentos que possuem outras propriedades benéficas para o organismo. Desta evidência surge o conceito de **alimentos funcionais**, que podem ser usados com fins terapêuticos. Destacam-se, por exemplo, as fibras dos alimentos que interferem na digestão e absorção dos nutrientes por alterarem a velocidade do trânsito intestinal. Ademais, no intestino grosso, essas fibras constituem-se em substratos para a microbiota ali presente.

Para suprir suas necessidades estruturais e funcionais, os organismos vivos selecionam os alimentos do meio ambiente. Nos animais superiores, a visão, o olfato, a gustação e outros sentidos são funções que interagem e participam dessa escolha. Esse contato inicial do indivíduo com sua refeição prepara também as ações futuras de seu organismo sobre o alimento ingerido. O início e o término da ingestão, duração e quantidade ingerida são determinados por complexa relação entre o processamento de variáveis do meio interno, fatores psicobiológicos e estímulos provenientes do ambiente (a esse propósito, recomendamos o texto de Souza *et al.* [2003], sobre comportamento alimentar neonatal). A procura de alimento e sua ingestão são atos voluntários. O controle desses atos envolve sensações conscientes, sinalizadoras da necessidade de iniciar (**fome**) ou de parar a alimentação (**saciação**). É conveniente lembrar que **saciedade** corresponde ao período em que não ocorre manifestação da fome entre duas refeições.

Os alimentos ingeridos devem antes ser transformados pelo trato gastrintestinal para que possam ser utili-

Tabela 42.1 Principais funções dos segmentos do tubo digestório

Segmento	Função
Cavidade oral	– Onde ocorre a mastigação, o início da digestão dos polissacarídeos e a deglutição
Faringe	– Participa da deglutição
Esôfago	– Promove a condução do bolo alimentar até o estômago
Estômago	– Armazena os alimentos e os mistura, vigorosamente, à secreção gástrica ácida; inicia a digestão dos peptídeos
Intestino delgado	– Promove a mistura do conteúdo luminal com os sucos digestivos e propulsão do quimo; produz e secreta o suco entérico; realiza a digestão e absorção da maioria dos produtos finais da digestão; reabsorve líquidos
Intestino grosso	– Reabsorve os líquidos provenientes do conteúdo ileal; armazena e elimina os resíduos alimentares
Glândulas anexas	
Glândulas salivares	– Produzem e secretam a saliva de ação lubrificante, umedecedora e enzimática
Pâncreas	– Produz e secreta, no duodeno, o suco pancreático alcalino, que digere carboidratos, proteínas, lipídios e ácidos nucléicos
Fígado	– Produz a bile, solução alcalina emulsificante
Vesícula biliar	– Concentra e secreta a bile

Tabela 42.2 Enzimas do tubo digestório

Enzima	Fonte e Secreção	Substrato	Ação e Produtos da Ação	Absorção
Ptialina	Glândulas salivares: saliva	Amido	Hidrólise e formação de oligo e dissacarídeos	
Lipase lingual		Triacilgliceróis	Inicia a hidrólise dos triacilgliceróis	
Lisozima		Polissacarídeos (bactérias)	Hidrólise da parede celular de bactérias originando peptideoglicanos	
Lactoferrina		Bactérias	Hidrólise da membrana celular de bactérias	
Renina	Glândulas da mucosa gástrica: suco gástrico	Caseína (proteína do leite)	Coagula a caseína para a ação da pepsina no recém-nascido	
Pepsina		Proteína (pH ácido)	Hidrólise e formação de polipeptídeos e aminoácidos	
Lipase (tributirase)		Lipídio (tributirina)	Hidrólise e formação de ácidos graxos livres	
Amilase gástrica		Amido	Participa da digestão do amido	
Gelatinase		Proteoglicanas	Liquefaz algumas proteoglicanas (carne)	
Anidrase carbônica		H ₂ O e CO ₂	Formação de ácido carbônico (H ₂ CO ₃)	

Continua

Tabela 42.2 Enzimas do tubo digestório (continuação)

Enzima	Fonte e Secreção	Substrato	Ação e Produtos da Ação	Absorção
Tripsina	Pâncreas: secreção exócrina pancreática	Proteína e polipeptídeos	Hidrólise e formação de oligopeptídeos	Pinocitose de pequenos peptídeos
Quimiotripsina		Proteína e polipeptídeos	Hidrólise e formação de aminoácidos	Absorção e passagem dos aminoácidos para o sangue
Carboxipeptidase		Peptídeos	Hidrólise e formação de aminoácidos	
Ribonuclease		Ácido ribonucléico	Hidrólise e formação de mononucleotídeos	
Desoxirribonuclease		Ácido desoxirribonucléico		
Elastase		Proteína fibrosa	Hidrólise e formação de peptídeos e aminoácidos	
Lipase pancreática		Triacilgliceróis (presença de sais biliares)	Hidrólise e formação de glicerídeos simples, ácidos graxos e glicerol	Formação e absorção de micelas, formação de quilomícrons e passagem para a linfa
Colesterol esterase	Intestino delgado: secreção intestinal	Colesterol esterase	Hidrólise e formação de ésteres de colesterol e ácidos graxos	
Alfa-amilase		Amido e dextrinas	Hidrólise e formação de dextrinas e maltose	
Peptidase		Peptídeos	Hidrólise e formação de aminoácidos	Absorção e passagem dos aminoácidos para o sangue
Nucleosidase		Nucleosídeos	Hidrólise e formação de purinas, pirimidinas e pentose	
Enterocinase		Tripsinogênio	Ativa a tripsina	
Lipase entérica		Monoglicerídeos	Hidrólise e formação de ácidos graxos e glicerol	Formação e absorção de micelas, formação de quilomícrons e passagem para a linfa
Sacarase		Sacarose	Hidrólise e formação de glicose e frutose	
Alfa-dextrinase		Dextrina (isomaltose)	Hidrólise e formação de glicose	Absorção e passagem de glicose, galactose e frutose para o sangue
Maltase		Maltose		
Lactase		Lactose	Hidrólise e formação de glicose e galactose	

zados pelo organismo. A **digestão** é a transformação das substâncias complexas contidas nos alimentos em substâncias mais simples adequadas à absorção e assimilação no organismo.

A digestão e a absorção de nutrientes dependem de processos físicos e químicos que envolvem atividades motora e secretora do sistema digestório. Os movimentos gastrintestinais, graças à ação da musculatura do tubo digestório, deslocam o **bolo alimentar** e o misturam com sucos digestivos. O bolo é então atacado por enzimas e cofatores cujas atividades são favorecidas no tubo digestório

pela agitação mecânica. O trabalho do sistema digestório envolve funções e ações, tais como: (1) mastigação, deglutição e movimentos de mistura e propulsão do alimento ao longo do tubo digestório (Tabela 42.1); (2) secreção de sucos digestivos e, por meio das enzimas, digestão dos alimentos (Tabela 42.2); (3) absorção dos nutrientes, um processo lento e seletivo que requer o movimento controlado do bolo alimentar sobre as paredes absorptivas; (4) circulação do sangue e linfa através dos órgãos do tubo digestório para o transporte das substâncias secretadas e absorvidas; (5) eliminação dos produtos remanescentes.

tes da digestão; (6) integração, coordenação e regulação das funções digestivas, atividades realizadas por um sistema neuroendócrino intrínseco do sistema digestório. O processo digestivo converte o grande número de alimentos de fonte e composição diversas em substâncias simples, que logo são absorvidas. Pequena quantidade de produtos residuais da digestão é eliminada nas fezes. O lúmen do tubo digestório está totalmente fora do meio interno. Assim, a maioria dos produtos de excreção do meio interno é eliminada pelos rins e pelos pulmões e não pelas fezes. Estas, portanto, compõem-se de material não absorvido, mas principalmente de bactérias, fragmentos de epitélio intestinal, pigmentos e pequenas quantidades de sais.

ESTRUTURA DO SISTEMA DIGESTÓRIO

Estrutura geral

A estrutura e a função do canal alimentar variam entre as diferentes espécies de mamíferos, dependendo dos alimentos consumidos. O *Homo sapiens* é uma espécie onívora, assim, consome dieta mista de origem animal e vegetal. O sistema digestório humano é constituído pelo tubo digestório e por alguns órgãos acessórios (Figura 42.1). O tubo digestório inicia-se na cavidade oral e inclui a faringe, o esôfago, o estômago, o intestino delgado e o intestino grosso. Associadas ao tubo digestório estão as glândulas salivares e as porções exócrinas do pâncreas e do fígado.

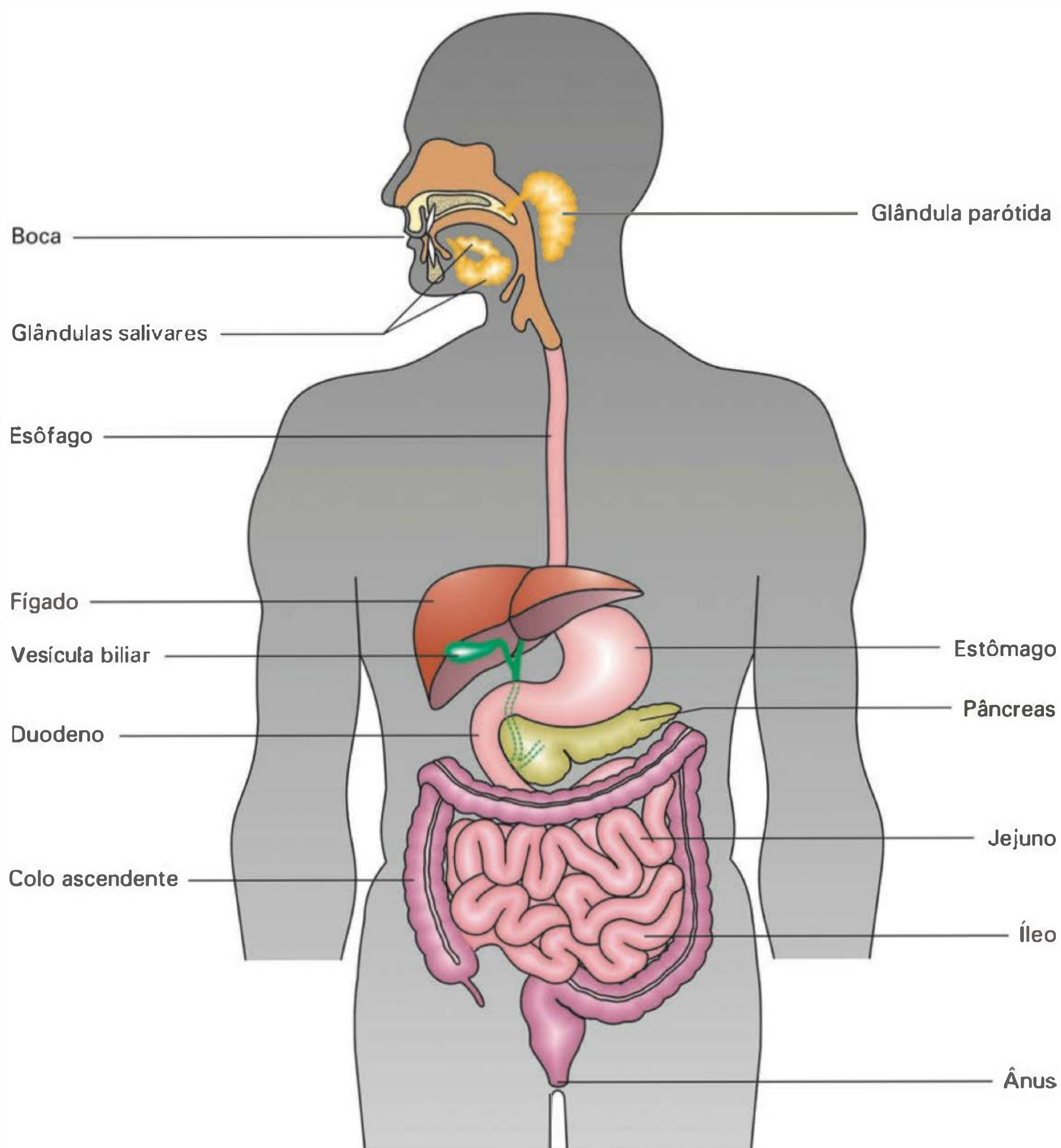


Fig. 42.1 Tubo digestório e estruturas anexas. (Modificado de Guyton e Hall. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10.^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002:668.)

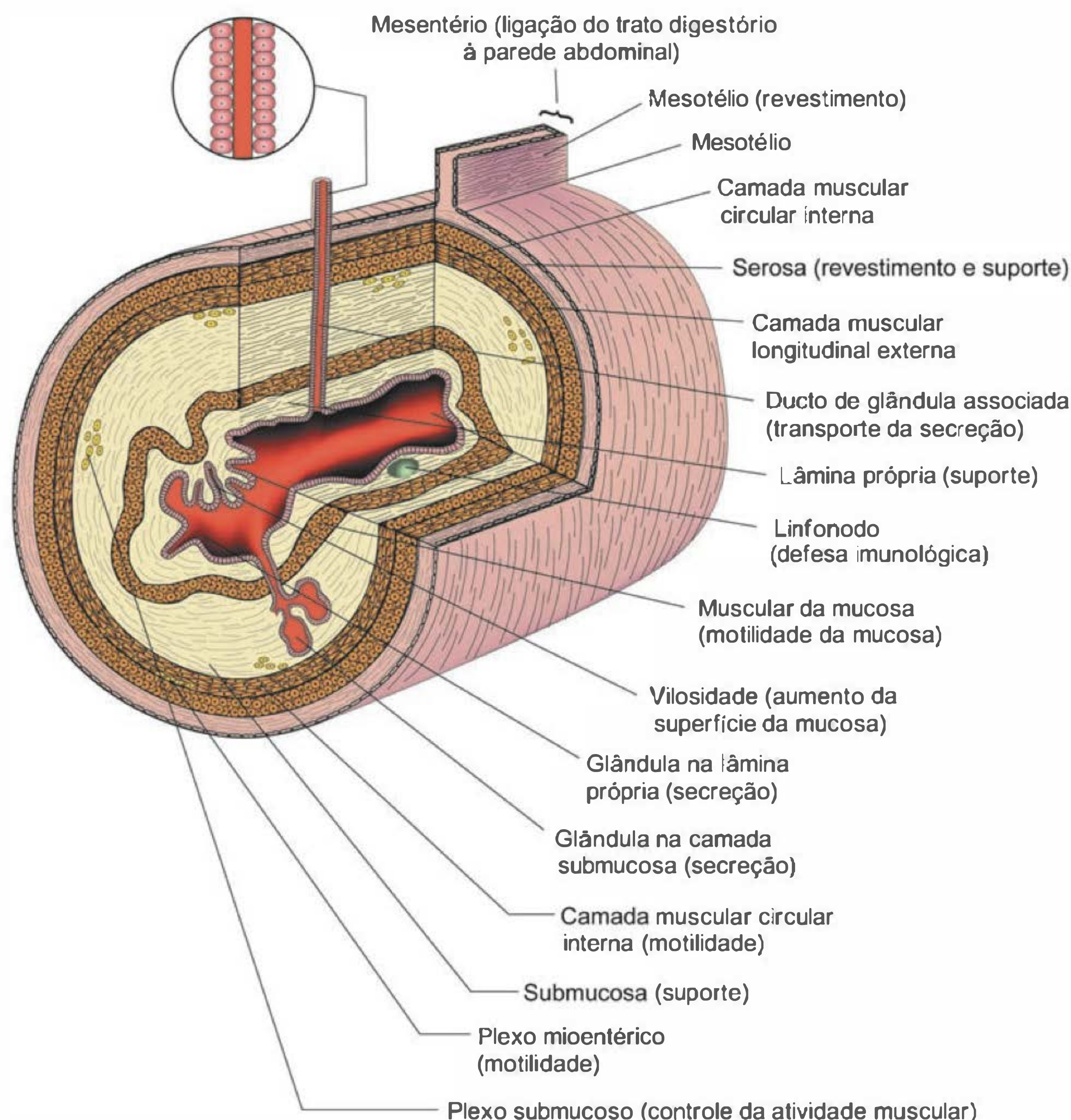


Fig. 42.2 Camadas do tubo digestório e componentes. (Modificado de Junqueira e Carneiro. *Histologia Básica*. 9.^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999:249.)

A estrutura do tubo digestório tem aproximadamente o mesmo arranjo ao longo de toda sua extensão, sobretudo a partir do terço inferior do esôfago. Tomando-se como exemplo um corte transversal (Figura 42.2) do intestino delgado, podem-se identificar quatro camadas principais: mucosa, submucosa, muscular e serosa. Dependendo do segmento gastrointestinal, algumas características das camadas podem variar.

A **camada mucosa** se subdivide em epitélio, lâmina própria e muscular da mucosa. O **epitélio** provê uma barreira seletiva entre o conteúdo do lúmen do canal alimentar e o meio interno; sintetiza e secreta enzimas para a digestão dos alimentos; absorve os produtos finais da digestão; produz **mucos** e secreta para o sangue hormônios que estão envolvidos na regulação da função do tubo digestório. Há inúmeras glândulas mucosas unicelulares, denominadas **células mucosas** ou **caliciformes**, no revestimento epitelial de todo o tubo digestório. Em resposta à irritação ou estimulação local, essas células expõem mucos sobre o epitélio, lubrificando-o e protegendo-o contra escoriações. Além de atuar como revestimento protetor da mucosa, o mucos exerce ação lubrificante, facilitando o trânsito do ali-

mento. Por quase todo o tubo digestório, é possível encontrar **células enteroendócrinas**, produtoras de hormônios (Tabela 42.3), localizadas próximo à membrana basal do epitélio. Essas células compõem o sistema neuroendócrino difuso e não estão distribuídas uniformemente ao longo do tubo digestório. As **células fonte** são encontradas na camada basal do epitélio do esôfago, no colo das glândulas gástricas, na parte inferior das glândulas do intestino delgado e das glândulas do intestino grosso. Derivadas por mitose de células fonte, novas células são geradas e substituem aquelas que continuamente se descamam do epitélio. A **lâmina própria** é a membrana basal onde as células epiteliais repousam. Componentes do sistema imunológico estão frequentemente associados à lâmina própria. Elementos imunológicos, tais como linfonodos (um dos sítios da resposta imune específica), linfócitos (células circulantes) e macrófagos (células residentes) protegem o tubo digestório contra a eventual invasão de microrganismos patógenos. Na lâmina própria há produção ativa pelos plasmócitos, principalmente, de imunoglobulina A (IgA) secretória (resistente às enzimas digestivas). A **muscular da mucosa** é uma delgada camada de músculo

Tabela 42.3 Principais hormônios gastrintestinais ou candidatos a hormônios

Hormônio	Célula que Produz e Localização no Tubo Digestório	Ação Principal
Glucagon	A – estômago e intestino	Glicogenólise hepática
Gastrina	G – estômago	Estimula a secreção gástrica ácida
Grelina	Células do fundo do estômago	Substância orexígena que incentiva o apetite
Secretina	S – intestino delgado	Estimula a secreção pancreática alcalina (rica em bicarbonato) e em água
Peptídeo inibitório gástrico (PIG)	K – intestino delgado	Inibe a secreção de HCl pelo estômago
Glicentina (GLI)	L – intestino delgado	Glicogenólise hepática
Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)	L – intestino delgado	Induz a saciedade e retarda o esvaziamento gástrico
Peptídeo YY (PYY)	L – intestinos delgado e grosso	Inibe a ingestão alimentar
Colecistocinina (CCK)	I – intestino delgado	Secreção de enzimas pancreáticas, contração da vesícula biliar
Somatostatina	D – estômago, duodeno	Inibição localizada de outras células enteroendócrinas
Motilina	Mo – intestino delgado	Aumenta a motilidade intestinal
Neurotensina	Células da mucosa ileal	Inibe a motilidade gastrintestinal e aumenta o fluxo sanguíneo
Guanilina	Células mucosas do íleo e do cólon	Aumenta a absorção de líquidos
Urogastrona	Células mucosas do duodeno	Inibe a secreção gástrica
Serotonina, substância P	Células enterocromafins	Aumenta a motilidade intestinal
Melatonina	Células enterocromafins	Sincroniza a seqüência dos processos digestivos
Peptídeo intestinal vasoativo (PIV)	Neurônios entéricos	Eliminação de água e íons, aumenta a motilidade intestinal
Peptídeo de liberação da gastrina (PLG)	Terminações nervosas vagais para as células G	Aumento da secreção de gastrina pelo vago

liso. Ela promove o movimento independente da mucosa em relação ao tubo digestório, aumentando o contato das células absorptivas com os nutrientes.

A **camada submucosa** é constituída por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e diversas glândulas exócrinas. Essas glândulas possuem ácinos com células secretoras e ductos que desembocam no lúmen do tubo digestório.

As **camadas musculares** lisas compreendem a túnica interna, constituída de fibras circulares, e a túnica externa, de fibras longitudinais. Somente no estômago aparece uma terceira túnica, mais interna, de fibras oblíquas. Fibras musculares lisas do tipo unitário constituem a musculatura do tubo digestório, excetuando-se faringe, parte do esôfago e esfíncter anal externo, todos estes compostos por músculos estriados. A partir do estômago, a musculatura lisa tem a capacidade de produzir contrações rítmicas espontâneas na ausência de estímulos nervosos ou hormonais. A orientação circular, longitudinal ou mesmo oblíqua (no caso do estômago) dessas fibras musculares é a base para a produção dos movimentos do tubo digestório.

A **camada serosa** é composta por células epiteliais e tecido conjuntivo, constituindo o revestimento externo do tubo digestório. Não existe camada serosa no esôfago, em parte do duodeno e no segmento distal do reto.

Além dessas camadas, pode-se observar redes de axônios e de gânglios autonômicos: uma dessas redes, localizada entre a submucosa e a camada de músculo circular, é o **plexo submucoso** ou de **Meissner**; e outra, entre as túnicas circular e longitudinal das camadas musculares, é o **plexo mioentérico** ou de **Auerbach**. Entre a camada muscular e a serosa encontra-se o plexo subseroso. Esses plexos nervosos intramurais estão presentes ao longo de todo o canal alimentar. É por intermédio de seus neurônios que se processa o controle nervoso da motilidade, das secreções gastrintestinais e do processo digestivo em si.

Cavidade oral e faringe

A digestão começa na **cavidade oral**, onde os alimentos são misturados à saliva, triturados e fragmentados pela ação da mastigação. Uma vez formado o bolo alimentar, este será então deglutido.

Na **boca**, o epitélio da camada mucosa é do tipo estratificado pavimentoso não-queratinizado, tipo este que é também encontrado na faringe e no esôfago. A lâmina própria da mucosa da boca apresenta papilas conjuntivas semelhantes às da pele, continua-se com a submucosa, onde são observadas pequenas glândulas salivares. O teto da boca é formado pelo **palato**. No **palato duro** (porção anterior), sobre o tecido ósseo, repousa diretamente a mucosa. O **palato mole** (porção posterior) é constituído, ao centro, por musculatura estriada esquelética e apresenta, na camada submucosa, numerosas glândulas salivares.

A **língua** é um órgão situado na cavidade oral. Ela participa tanto da seleção dos alimentos pelo organismo, por meio do enorme número de aferências nervosas que dela partem para o sistema nervoso central, como também dos movimentos dos alimentos durante a mastigação e a deglutição. Este órgão é constituído por musculatura estriada, revestida pela camada mucosa, cuja estrutura se modifica, a depender da região avaliada. A camada mucosa na face inferior da língua é lisa; contudo, é irregular na face superior, pois há presença das papilas linguais. Há três tipos principais de papilas linguais: filiformes, fungiformes e circunvaladas. Nas duas últimas, observam-se os corpúsculos gustativos que recebem e processam estímulos gustativos provenientes do alimento. Há glândulas salivares linguais secretoras da **lipase lingual** (Tabela 42.2). Esta parece agir dificultando o surgimento de camada hidrofóbica sobre a superfície dos botões gustativos, facilitando-lhes a função.

Na cavidade oral, também é encontrado um conjunto de estruturas rijas dispostas em duas arcadas: superior, articulada ao osso maxilar, e inferior, à mandíbula. Estas estruturas são denominadas **dentes**. Cada dente é formado pela coroa que se projeta além da gengiva e se fixa por uma ou mais raízes no osso. Sua estrutura se compõe do tecido frouxo da polpa, envolvido pelos tecidos mineralizados da dentina e do esmalte. O dente é órgão extremamente sensível, capaz de detectar, nos alimentos, características peculiares. Na arcada dentária humana encontram-se dentes com distintas funções no processamento alimentar. Assim, os dentes anteriores são os incisivos cortantes e os caninos perfurantes e dilacerantes; já os posteriores são os pré-molares e molares que moem e trituram. No processo mastigatório, os dentes exercem considerável pressão sobre os alimentos, reduzindo-os a pequenos fragmentos.

A **faringe** é uma estrutura tubular localizada posteriormente às cavidades nasal e oral e à laringe. Seu revestimento epitelial se apresenta pseudo-estratificado prismático ciliado nas áreas respiratórias. A faringe estende-se desde a base do crânio até o início do esôfago. Essa estrutura é constituída por vários músculos estriados que participam do processo da deglutição — função que dá continuidade à mastigação — que ocorre na cavidade oral.

Esôfago

Ao final da faringe tem início o **esôfago** que atravessa toda a cavidade torácica e limita-se com o estômago. O esôfago conecta a faringe ao estômago. No homem, o esôfago cruza o diafragma, unindo-se ao estômago poucos centí-

metros depois. Sua função é transportar o bolo alimentar da faringe para o estômago. A lâmina própria da região vizinha ao estômago apresenta glândulas tubulares cardíacas que secretam muco. A porção superior do esôfago é formada por músculo estriado, a porção média por músculo estriado e liso e a porção inferior apenas por músculo liso. Em outros animais, essa disposição é diferente; no cão, por exemplo, toda a musculatura esofagiana é estriada. Na ausência de deglutição ou de distensão das paredes, a musculatura esofagiana não se contrai espontaneamente. Na submucosa esofagiana encontram-se pequenas glândulas mucosas. Logo abaixo da faringe, os músculos esqueléticos que circundam o esôfago formam o esfíncter esofagiano superior. A camada muscular circular lisa da extremidade distal do esôfago possui função diferenciada e constitui o esfíncter esofagiano inferior. A capacidade esfínteriana de manutenção da barreira gastresofágica, impedindo refluxo, deve-se também ao fato de a última porção do esôfago encontrar-se abaixo do diafragma, estando submetida, portanto, às mesmas pressões intra-abdominais do estômago.

Estômago

O **estômago** é um órgão oco, localizado na cavidade abdominal, comunicando-se com o esôfago e o intestino delgado. As camadas que constituem suas paredes estão estruturalmente preparadas para participar de processos digestivos: (1) **mecânicos**, por meio de sua musculatura especializada que realiza movimentos especiais; (2) **exócrinos**, pois participa dos processos digestivos químicos por meio da secreção para o lúmen gástrico de ácido e outras substâncias; e (3) **endócrinos**, uma vez que produz e secreta hormônios para o sangue. No homem, o estômago comporta-se como reservatório transitório de alimentos; promove a mistura destes com o suco gástrico, convertendo-os em massa pastosa de consistência uniforme, denominada **quimo**. O estômago tem uma capacidade impressionante de secreção de ácido clorídrico. No lúmen gástrico, a digestão de amido pela amilase salivar continua e tem início a digestão protéica por intermédio da pepsina (Tabela 42.2). Há também a ação de outras enzimas, tais como tributirase, gelatinase, lisozima, anidrase carbônica e renina (Tabela 42.2). A renina que coagula o leite, provavelmente ausente no estômago do homem, foi isolada a partir de suco gástrico de bezerro. O esvaziamento gástrico do quimo para o intestino se dá de maneira lenta, sob estrito controle neuroendócrino.

O estômago pode ser subdividido em três regiões, segundo as características histológicas: **cárdia**, **corpo** e **fundo**, ambas com morfologia semelhante, e, por fim, **pilórica** (Figura 42.3).

No epitélio da mucosa e na lâmina própria, as glândulas gástricas contêm células mucosas secretoras de muco alcalino, viscoso e de aspecto gelatinoso. As células mucosas superficiais também secretam bicarbonato. Esse muco, com o bicarbonato, forma uma película contínua (de cerca de 1 mm) na superfície do revestimento epitelial. A mucosa gástrica é bastante sensível: uma pequena irritação mecânica, por exemplo, estimula a secreção abundante de muco. Esses fatores associados às membranas das células superficiais da mucosa gástrica e às junções fechadas existentes

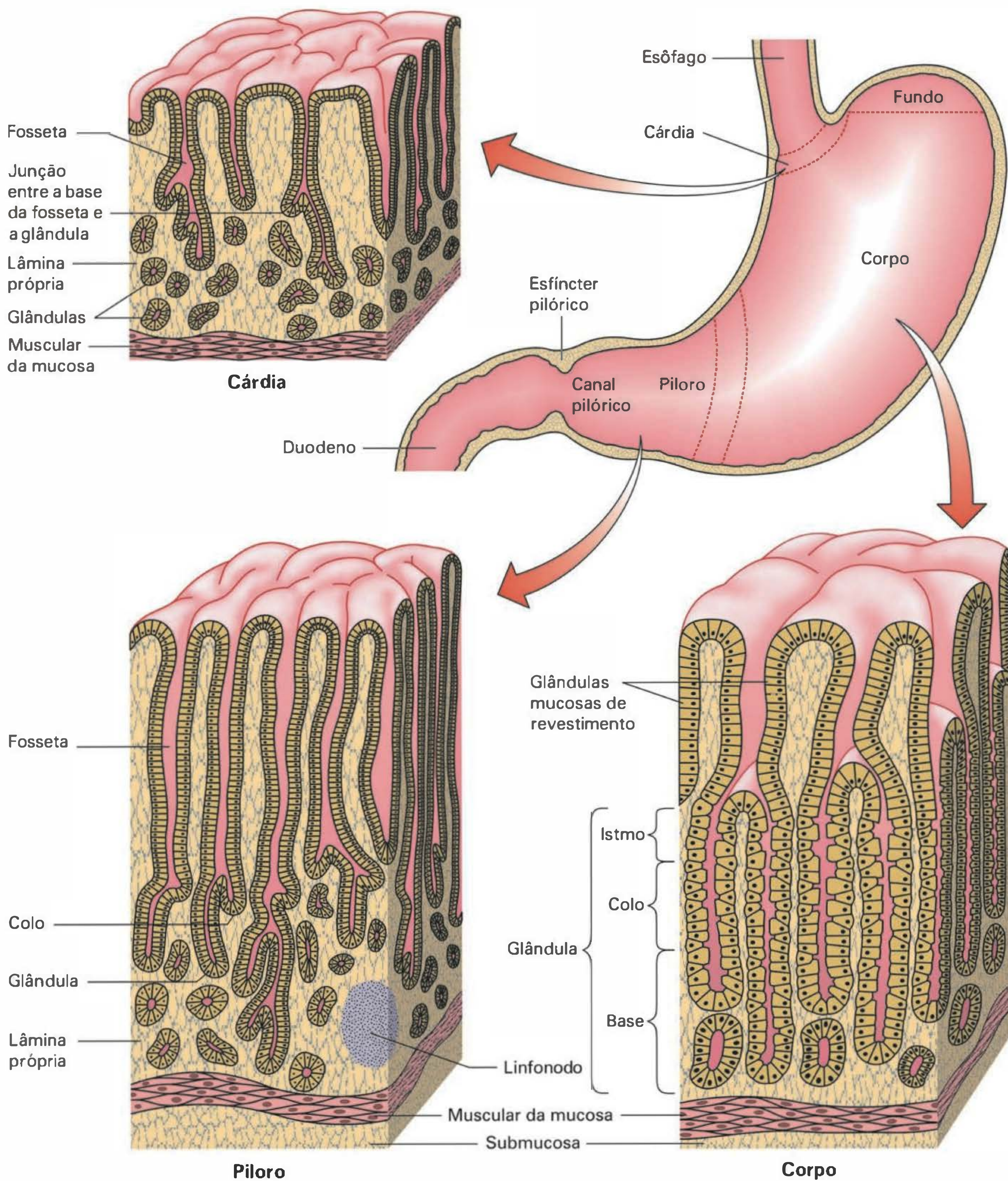


Fig. 42.3 Porções do estômago e estrutura de seus componentes. (Modificado de Junqueira e Carneiro. *Histologia Básica*. 9.ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999:251.)

entre elas constituem a barreira protetora contra possível lesão produzida pelo ácido clorídrico. A aspirina e outros antiinflamatórios não-hormonais inibem as prostaglandinas que estimulam a secreção de muco.

As **glândulas gástricas** (Figura 42.3) abrem-se no fundo de depressões microscópicas, denominadas fossetas gástricas. Além de células mucosas as glândulas podem apresentar: **células parietais** que secretam ácido clorídrico ou, no homem, fator intrínseco, essencial para absorção de vitamina B12 (cianocobalamina); **células principais** ou **zimogênicas**, secretoras de pepsinogênios (I e II) e lipase gástrica; **células enteroendócrinas**, secretoras de hormônios. Essas glândulas exibem estruturas particulares nas distintas regiões do estômago. No **cárdia**, as glândulas tubulosas cárdicas do estômago assemelham-se às da porção terminal do esôfago. Contêm muitas células secretoras de muco e de lisozima, todavia, podem expressar algumas células parietais. Nas regiões do **corpo** e **fundo** há glândulas tubulosas ramificadas denominadas gástricas ou fúndicas; em cada fosseta desembocam entre três e sete. As glândulas fúndicas apresentam células mucosas, parietais, principais e enteroendócrinas. Na **região pilórica** há glândulas tubulares semelhantes àquelas da região cárdica; as fossetas, contudo, são longas e as glândulas são curtas. Há também muitas células enteroendócrinas produtoras de gastrina (Tabela 42.3) que estimulam a secreção de ácido pelas células parietais. Dispersas pela mucosa gástrica encontram-se células produtoras de glucagon.

Devido às especificidades das camadas musculares do estômago, sua espessura e força contrátil aumentam do fundo para o antro pilórico. Na região do fundo e do corpo, a força de contração é diminuta. O antro, apresentando mais massa muscular, devido à presença da **camada muscular oblíqua**, restrita ao estômago, é capaz de contrair-se com força suficiente para reduzir o tamanho das partículas do quimo e misturar o material ingerido com as secreções gástricas. O esfíncter pilórico, estrutura situada entre o estômago e o intestino, é um anel de músculo liso e tecido conjuntivo localizado entre o antro e o duodeno.

Intestino delgado

O **intestino delgado** compreende a região imediatamente caudal ao esfíncter pilórico até o esfíncter ileocecal. Constitui-se de duodeno, jejuno e íleo, que representam cerca de 5, 40 e 55%, respectivamente, do comprimento total da víscera. É neste longo tubo (5 a 6 m de comprimento no homem), com aproximadamente 4 cm de diâmetro, que a maioria das enzimas digestivas atua sobre as substâncias provenientes dos alimentos. No intestino delgado ocorre a maior parte dos processos digestivos e absorptivos (principalmente do duodeno até a metade do jejuno). Nele também ocorrem processos de controle endócrino, pois produz e secreta hormônios para o sangue.

A **mucosa** do intestino delgado possui diversas pregas, ou **válvulas coniventes**, e na superfície destas encontram-se evaginações (0,5 a 1,5 mm) que se projetam para o lúmen. Essas estruturas semelhantes a dedos de luva (ou digitiformes) são denominadas vilos ou **vilosidades** (Figura 42.4). Há de 20 a 40 vilosidades por mm^2 de mucosa. Entre as inserções das vilosidades encontram-se

as glândulas tubulosas simples, denominadas **glândulas intestinais** ou de **Lieberkühn**. O revestimento epitelial das vilosidades é contínuo com o das glândulas intestinais. As células epiteliais surgem do interior dessas glândulas (criptas de Lieberkühn) oriundas de células indiferenciadas e mitoticamente ativas. A maioria destas migra para o ápice das vilosidades sendo, posteriormente, eliminada para o lúmen intestinal (Figura 42.4). Dependendo do animal, a renovação do epitélio intestinal ocorre aproximadamente em 1 a 5 dias. Diariamente, no homem, aproximadamente 17 bilhões de células são descamadas da mucosa, ou seja, em torno de 30 g de proteína por dia.

O **revestimento epitelial** da mucosa intestinal é constituído pelos seguintes tipos celulares: células intestinais colunares prismáticas ou absorptivas, células caliciformes, células de Paneth, células enteroendócrinas e células M.

No processo digestório destacam-se as células absorptivas, ou **enterócitos**. Essas células apresentam pequenas projeções densamente agrupadas na porção apical denominadas **microvilosidades**. Estas constituem uma **borda estriada ou em escova**, revestida por uma camada amorfa rica em açúcares neutros e aminados, com função protetora, denominada glicocálice. A presença das microvilosidades permite ao intestino: (1) aumentar a superfície absorptiva e, principalmente, absorver nutrientes, eletrólitos e água (combinando a mucosa pregueada, as vilosidades e as microvilosidades o aumento de área pode chegar a 600 vezes); e (2) participar da digestão por meio de enzimas da borda em escova como dissacaridases, dipeptidases e enzimas envolvidas na degradação de ácidos nucleicos. A deficiência de dissacaridases, por exemplo, que parece ser hereditária, acarreta distúrbios na absorção normal de carboidratos.

As **células caliciformes** produzem muco, sendo sua função principal, como já mencionado, proteger e lubrificar o epitélio intestinal. As **células de Paneth**, localizadas na porção basal das glândulas intestinais, são exócrinas (de secreção acidófila) e seus grânulos contêm lisozima, substância com atividade antibacteriana que auxilia no controle da flora intestinal. Há, ainda, as **células enteroendócrinas** secretoras de substâncias como serotonina, gastrina, secretina, colecistocinina, glucagon e somatostatina (Tabela 42.3). As **células M** recobrem os linfonodos agregados das **placas de Peyer** (situadas na submucosa do íleo).

A **lâmina própria**, no intestino delgado, penetra nas vilosidades levando, com ela, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervos e a muscular da mucosa. Esta última é responsável pela movimentação da mucosa intestinal. Na submucosa duodenal encontram-se as **glândulas de Brünner** ou duodenais que produzem um muco alcalino espesso. Este, além de lubrificar a mucosa duodenal, a protege contra o ácido clorídrico. O muco tende, desta maneira, a favorecer a ação das secreções entérica, pancreática e biliar no lúmen intestinal. Frequentemente, linfonodos são encontrados no íleo; estes se agregam e formam as placas de Peyer. A camada muscular do intestino delgado é a base para os movimentos de segmentação e peristálticos, proporcionando a mistura do quimo com as secreções digestivas e movimentos que favorecem o seu deslocamento ao longo do órgão.

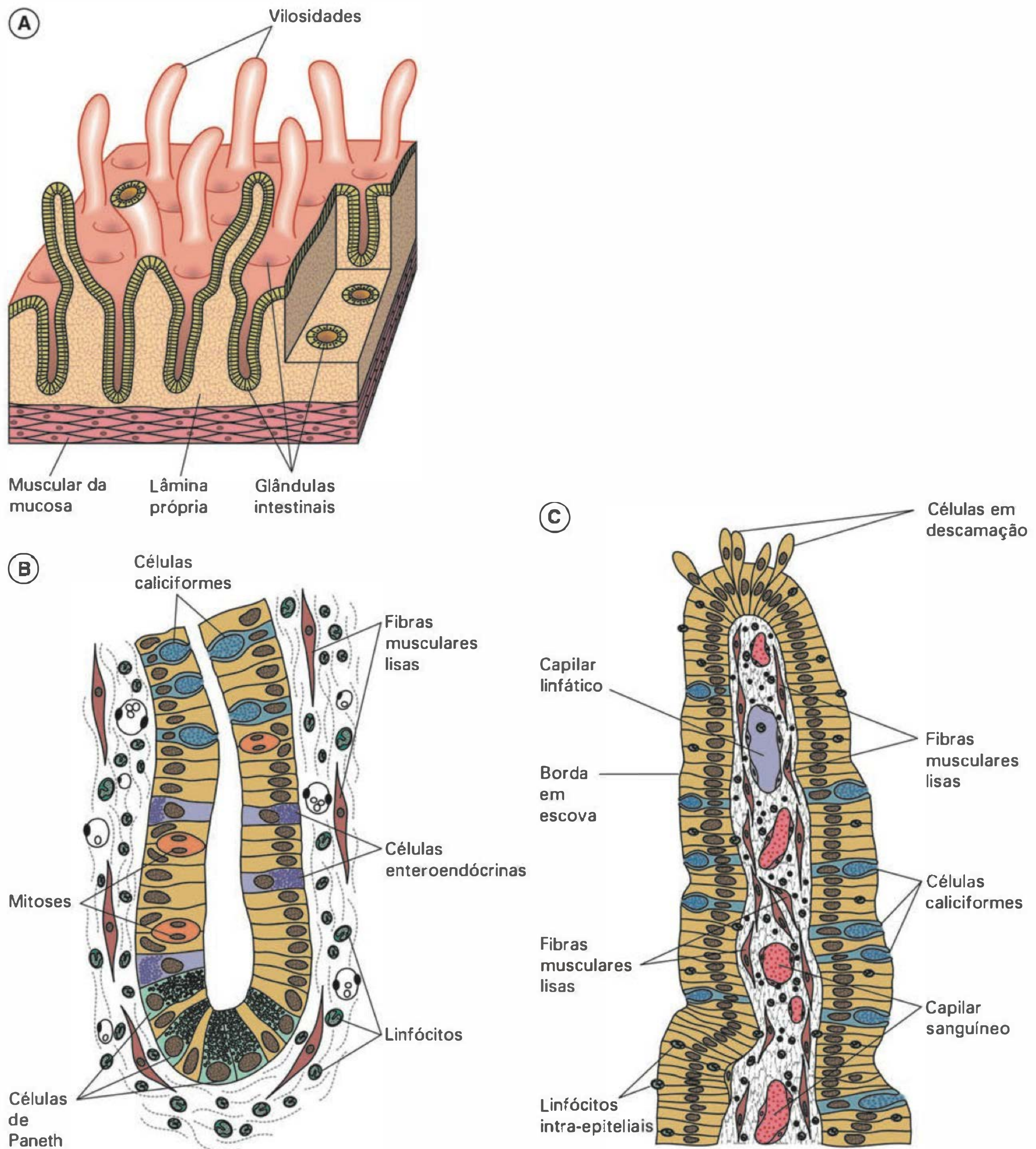


Fig. 42.4 Intestino delgado. Em (A) verificam-se vilosidades e uma glândula de Lieberkühn. Em (B) é observado o aspecto da mucosa. À esquerda observa-se a descamação epitelial (mecanismo de renovação) na extremidade da vilosidade. Em (C) observa-se a estrutura da vilosidade. Seu epitélio é prismático e suas células apresentam borda estriada e número moderado de células caliciformes. No tecido conjuntivo da vilosidade são observados vasos, células musculares lisas, células do conjuntivo e leucócitos. (Modificado de Junqueira e Carneiro. *Histologia Básica*. 9.^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999:258.)

Intestino grosso

Com diâmetro maior que o delgado, o **intestino grosso** compõe, aproximadamente, os últimos 100 cm do tubo digestório. Ele tem início após a válvula ileocecal e abrange o ceco, o apêndice vermiforme, o colo (ascendente, transverso, descendente e sigmóide), o reto e o canal anal. A estrutura do intestino grosso é relativamente homogênea ao longo do seu comprimento, desempenhando as seguintes funções: (1) absorção de água e eletrólitos (remove até 90% de líquido do conteúdo intestinal isotônico proveniente do íleo); (2) produção de muco; e (3) formação do bolo fecal.

A **mucosa** do intestino grosso apresenta-se lisa e com ausência de pregas, excetuando-se a porção retal. Seu revestimento epitelial é do tipo colunar prismático. Em sua superfície não se encontram vilosidades, no entanto, há uma delgada borda estriada (microvilosidades). Esta proporciona maior superfície absorptiva. Dos componentes celulares da mucosa do intestino grosso, os mais expressivos são as células absorptivas e mucosas. Há também as células fonte e enteroendócrinas. A renovação epitelial se processa de forma semelhante à citada no delgado. As glândulas intestinais ou de Lieberkühn são longas e possuem muitas células caliciformes, células fonte e poucas enteroendócrinas. Os linfócitos e linfonodos são abundantes na lâmina própria. Os linfonodos podem atravessar a muscular da mucosa até a submucosa. Uma população de linfócitos, denominada B, diferencia-se, na parede intestinal, em plasmócitos que secretam IgA e IgM. Estes anticorpos revestem a mucosa e impedem que organismos patogênicos penetrem na parede intestinal. A diversidade e riqueza da população bacteriana do intestino grosso também funciona como uma barreira complementando a ação do componente imune.

A **camada muscular** do intestino grosso é proeminente e constituída por fibras circulares e longitudinais. Estas últimas diferem daquelas do delgado por apresentarem as fibras longitudinais concentradas em três faixas espessas, as tênias do colo. O intestino grosso é capaz de realizar movimentos, tais como os de segmentação (ou haustrais) e os movimentos de massa, semelhantes à peristalse do delgado.

A **serosa**, nas porções livres do colo, apresenta pequenos apêndices constituídos por tecido adiposo, os **apêndices epiplóicos**.

O ceco apresenta uma evaginação de lúmen estreito e irregular, denominada **apêndice vermiforme**. A parede deste órgão apresenta abundância em linfonodos. Sua estrutura, em geral, é similar à do intestino grosso, porém possui um número menor de glândulas intestinais, que são mais curtas. No apêndice não há tênias (comuns no intestino grosso).

O **canal anal** fecha-se pela contração dos esfíncteres interno e externo, o primeiro constituído por músculo liso circular e o segundo, por músculo esquelético estriado. Acima do orifício anal, cerca de 2 cm, o epitélio intestinal colunar simples é substituído por um estratificado pavimentoso. A lâmina própria do canal anal apresenta vascularização abundante. Nesta região, quando as veias se encontram muito dilatadas e varicosas, podem dar origem às **hemorróidas**.

ESTRUTURAS ANEXAS

Glândulas salivares

As **glândulas salivares** localizam-se interna e externamente à estrutura da cavidade oral. São glândulas exócrinas que produzem a **saliva**, uma solução que umedece e lubrifica a boca e os alimentos. A saliva auxilia a digestão do amido por meio da ação da amilase salivar ou **ptialina** (Tabela 42.2). As maiores e principais glândulas salivares são as submandibulares, as parótidas e as sublinguais. Existem, ainda, muitas glândulas menores presentes na submucosa oral.

Em geral, as glândulas salivares possuem **ácinos** (ver, no Capítulo 44, a Figura 44.1), constituídos de células serosas e/ou mucosas, que drenam suas secreções para ductos intercalares recobertos por epitélio cúbico. Estes confluem formando os ductos estriados ou intralobulares caracterizados por epitélio simples prismático, cujas células apresentam estrias peculiares na extremidade basal do citoplasma. A função do epitélio do ducto intralobular permite alterar a concentração e o conteúdo dos fluidos secretados pelos ácinos. Os ductos intralobulares confluem para formar grandes ductos extralobulares, interlobulares ou excretos, revestidos por epitélio prismático estratificado que progressivamente se converte no epitélio da boca. Há uma rede de células mioepiteliais entre o epitélio e a membrana basal dos ácinos e em grande parte do sistema de ductos. A contração das células mioepiteliais lança a secreção nos ductos maiores. Em plasmócitos localizados nos ácinos serosos, ductos intercalares e estriados, é produzida a IgA secretória. As células acinosas, além de ptialina, secretam **lactoferrina** e **lisozima**. A lactoferrina impede a utilização de ferro por microrganismos e a lisozima destrói a parede de algumas bactérias. Essas substâncias germicidas da saliva dificultam a cariogênese (formação da cárie).

As **glândulas submandibulares** possuem forma ovóide e se situam em ambos os lados do pescoço, logo abaixo da mandíbula. Seus ductos se abrem no assoalho oral, um de cada lado do frênulo da língua. São típicas glândulas mistas, contendo elementos mucosos, mas prevalecendo os serosos. Elas secretam 70% do fluxo salivar diário, que contém todos os constituintes, incluindo o muco. As **glândulas parótidas**, achatadas e encapsuladas, **localizam-se** abaixo e na frente da orelha em cada lado da face. Seus longos ductos se abrem na cavidade oral em frente ao segundo molar superior. São glândulas serosas que secretam 25% do fluxo salivar diário, pobre em muco, contendo eletrólitos e enzimas. As **glândulas sublinguais**, predominantemente mucosas, encontram-se no assoalho oral, uma em cada lado do frênulo da língua. Seus curtos ductos se abrem próximo aos ductos submandibulares. Elas secretam cerca de 5% do fluxo salivar diário, rico em muco, podendo ser fonte considerável de anticorpos.

Pâncreas

O **pâncreas** é uma glândula mista, localizada na porção superior esquerda da cavidade abdominal em íntima relação com o duodeno. O pâncreas apresenta uma porção **endócrina** (10% do volume) e outra **exócrina** (90% do volume). A porção endócrina é formada pelas ilhotas de

Langerhans, que secretam hormônios (insulina, glucagon e outros). A porção exócrina é formada por glândulas acinosas assemelhando-se à estrutura de uma glândula salivar. A porção exócrina secreta os componentes aquoso e enzimático do suco pancreático. As glândulas acinosas pancreáticas possuem duas regiões: a dos **ácinos** e a dos **ductos**. Os ácinos são responsáveis pela secreção de enzimas e proenzimas digestivas como tripsinogênio, quimiotripsinogênio, carboxipeptidase, ribonuclease, desoxirribonuclease, amilase e lipase (Tabela 42.2). A quantidade de grânulos de zimogênio na porção apical das células acinares varia conforme a atividade digestiva, atingindo o ápice entre as refeições. As células ductais secretam volume variável de suco alcalino, rico em bicarbonato. A alcalinidade do suco é essencial para a ativação das proenzimas necessárias aos processos de digestão e absorção. Dependendo do controle neuro-hormonal, dentre outros fatores, o teor dos componentes da secreção pancreática varia. O controle da secreção pancreática se dá, preponderantemente, pela ação da secretina e da colecistocinina secretadas para o sangue pelas células enteroendócrinas do duodeno (Tabela 42.3). O **suco pancreático** é então canalizado pelo sistema de ductos que se confluem para formar o **ducto pancreático principal** ou de Wirsung, por onde escoam a secreção. Em geral, os ductos pancreático e hepático se unem. Após esse encontro dos ductos (por onde escoam o suco pancreático e a bile), as secreções fluem para o duodeno atravessando a **ampola de Vater**, que se encontra envolvida pelo **esfíncter de Oddi**.

Fígado e vesícula biliar

O **fígado** localiza-se abaixo do músculo diafragma. Ele pesa cerca de 1,5 kg e, no homem, é a maior glândula. Dentre outras, são funções do fígado: (1) armazenar nutrientes (vitaminas, elementos minerais etc.); (2) sintetizar moléculas (glicose, glicogênio, aminoácidos, proteínas, ácidos graxos etc.); (3) degradar moléculas endógenas (hormônios, hemoglobina etc.) e exógenas (corpos estranhos); (4) neutralizar e eliminar substâncias tóxicas absorvidas; (5) auxiliar a digestão por meio da produção e secreção da bile. A **bile** é uma mistura de produtos de secreção e excreção. Ela tem ação emulsificante, favorecendo, assim, a digestão e a absorção das gorduras no intestino. A diversidade de funções exercidas pelo **hepatócito** lhe confere a denominação de célula multifuncional.

Os hepatócitos agrupam-se em placas que, por anastomose, constituem lóbulos. O **lóbulo hepático** é a unidade morfofuncional do fígado. Há cerca de 100 mil lóbulos hepáticos compondo o fígado humano. De organização poliédrica, cada lóbulo é constituído por uma veia central cujo sangue é proveniente dos **sinusóides hepáticos**, em torno da qual estão distribuídas as células das placas hepáticas. Em cada vértice do polígono está situado o denominado **espaço porta** envolvido por tecido conjuntivo que contém: (1) uma arteríola cujo sangue é proveniente da artéria hepática; (2) uma vênula cujo sangue (cerca de 70%) é proveniente da veia porta; (3) um ducto biliar que recebe a bile proveniente de canaliculos situados entre os hepatócitos das placas hepáticas; e (4) vasos linfáticos. O fígado é

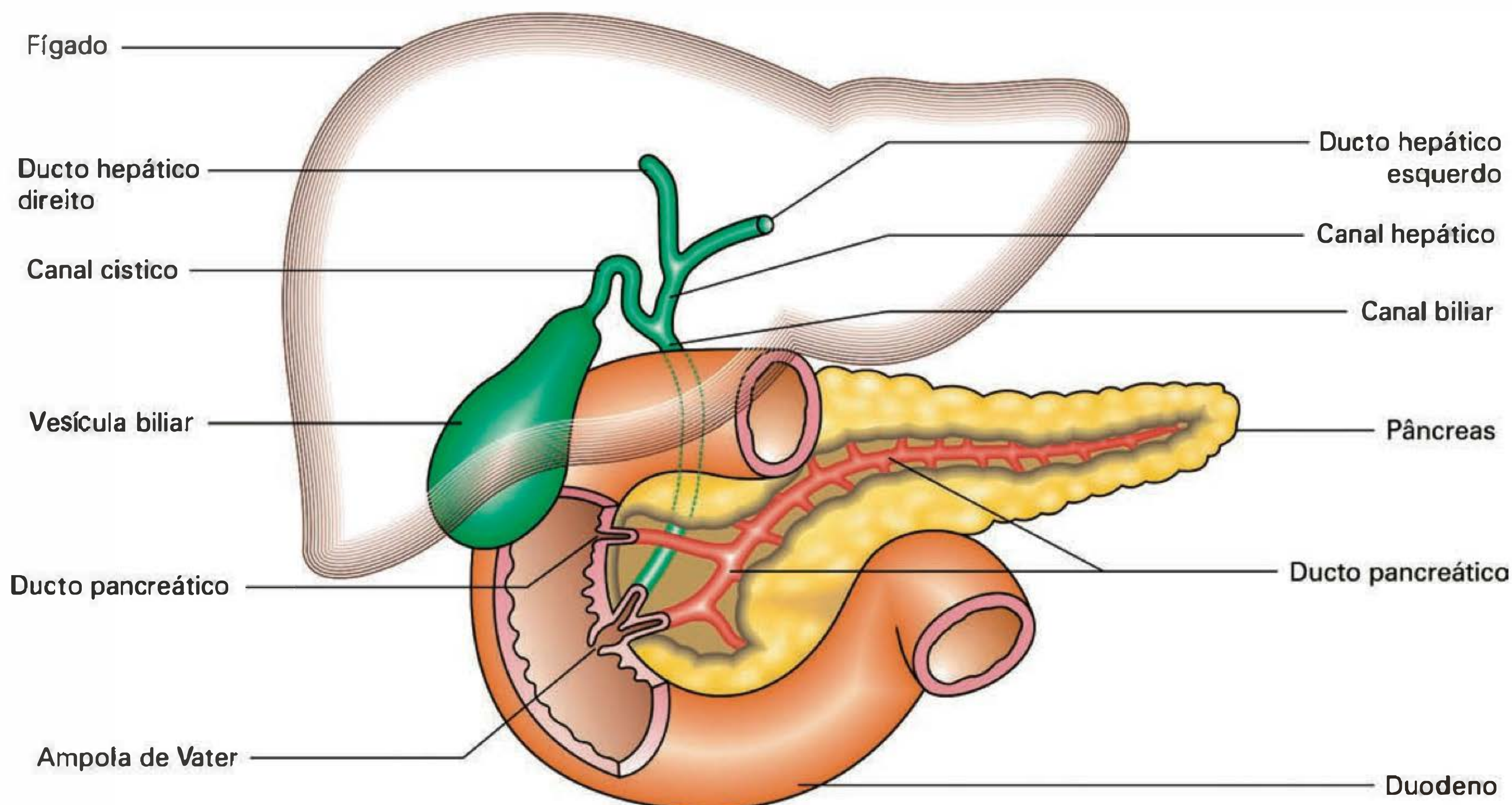


Fig. 42.5 Conexões do fígado, vesícula biliar e relação com o pâncreas. (Modificado de Ganong. *Fisiologia Médica*. 17.^a ed., Rio de Janeiro: Prentice Hall do Brasil, 1998:351.)

irrigado por sangue arterial e venoso portal. A veia porta conduz as substâncias absorvidas pelo intestino, exceto os lipídios que são transportados por via linfática. O sangue das arteríolas e das vênulas se mistura nos capilares hepáticos, denominados **sinusóides**, antes de seguir para a veia central. As veias centrais dos lóbulos hepáticos confluem para formar as veias hepáticas, que drenam para a cava inferior. Os sinusóides são revestidos por células endoteliais e por macrófagos residentes aí denominados **células de Küpffer**. Estas últimas apresentam intensa atividade fagocítica sobre microrganismos e corpos estranhos. Entre os hepatócitos e a parede dos sinusóides existe o **espaço de Disse** cuja cobertura possui orifícios por onde atravessam macromoléculas. Neste espaço encontram-se células armazenadoras de lipídios (como a vitamina A).

Através dos canalículos dos lóbulos hepáticos flui a bile do centro para a periferia, desembocando num dútulo curto, o **canal de Hering**. Este desemboca em ductos biliares mais calibrosos até o ducto hepático comum. A bile hepática aquosa drena para o delgado através do colédoco ou para a vesícula biliar por meio do ducto cístico (Figura 42.5).

A **vesícula biliar** é uma estrutura oca, com forma de pêra, com capacidade de 15 a 60 mL. Ela está localizada na superfície inferior do fígado. As células epiteliais da mucosa da vesícula apresentam microvilosidades e se unem somente na extremidade apical havendo, entre as células, grandes espaços. Dessa maneira, o epitélio da vesícula facilita a absorção de água e eletrólitos pelos capilares adjacentes. Daí a grande capacidade da vesícula biliar para concentrar (de 50 a 100 vezes) e armazenar bile. Sua musculatura lisa contribui para que a bile, já concentrada, seja expelida para a luz duodenal. A **colecistocinina** (Tabela

42.3) e peptídeos com ação similar estão envolvidos no mecanismo de esvaziamento da vesícula biliar.

INERVAÇÃO

O sistema digestório envia e recebe informações através do **sistema nervoso (SN)** por vias nervosas aferentes (componente sensitivo) ou eferentes (componente motor). O SN, do ponto de vista funcional, pode ser dividido em **SN somático** e **SN visceral**. Através do SN somático, o componente sensitivo conduz aos centros nervosos (medula e encéfalo), na forma de impulsos nervosos, as informações provenientes de receptores localizados na boca, nos dentes e na língua. Na maioria dos casos, são informações conscientes. Já o componente motor do SN somático informa o comando dos centros nervosos aos músculos estriados esqueléticos, por exemplo, da boca, da língua, da faringe ou do esfíncter anal externo. Na maioria dos casos, esses comandos se traduzem em movimentos voluntários.

O componente aferente do SN visceral conduz impulsos nervosos originados em receptores localizados nas vísceras (visceroceptores) do sistema digestório (Figura 42.6). Ao contrário dos neurônios sensitivos somáticos, a grande maioria dos neurônios viscerais conduz informações que não se tornam conscientes. O componente motor do SN visceral é constituído de neurônios pré-ganglionares que fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares em gânglios nervosos. Segundo o conceito inicial de Langley, o **SN autônomo** é o componente motor do SN visceral, subdividindo-se no simpático e no parassimpático. Ao contrário do aqui adotado, alguns autores consideram um conceito mais abrangente, acrescentando também os neurônios aferentes viscerais à definição de SN autônomo. De todo

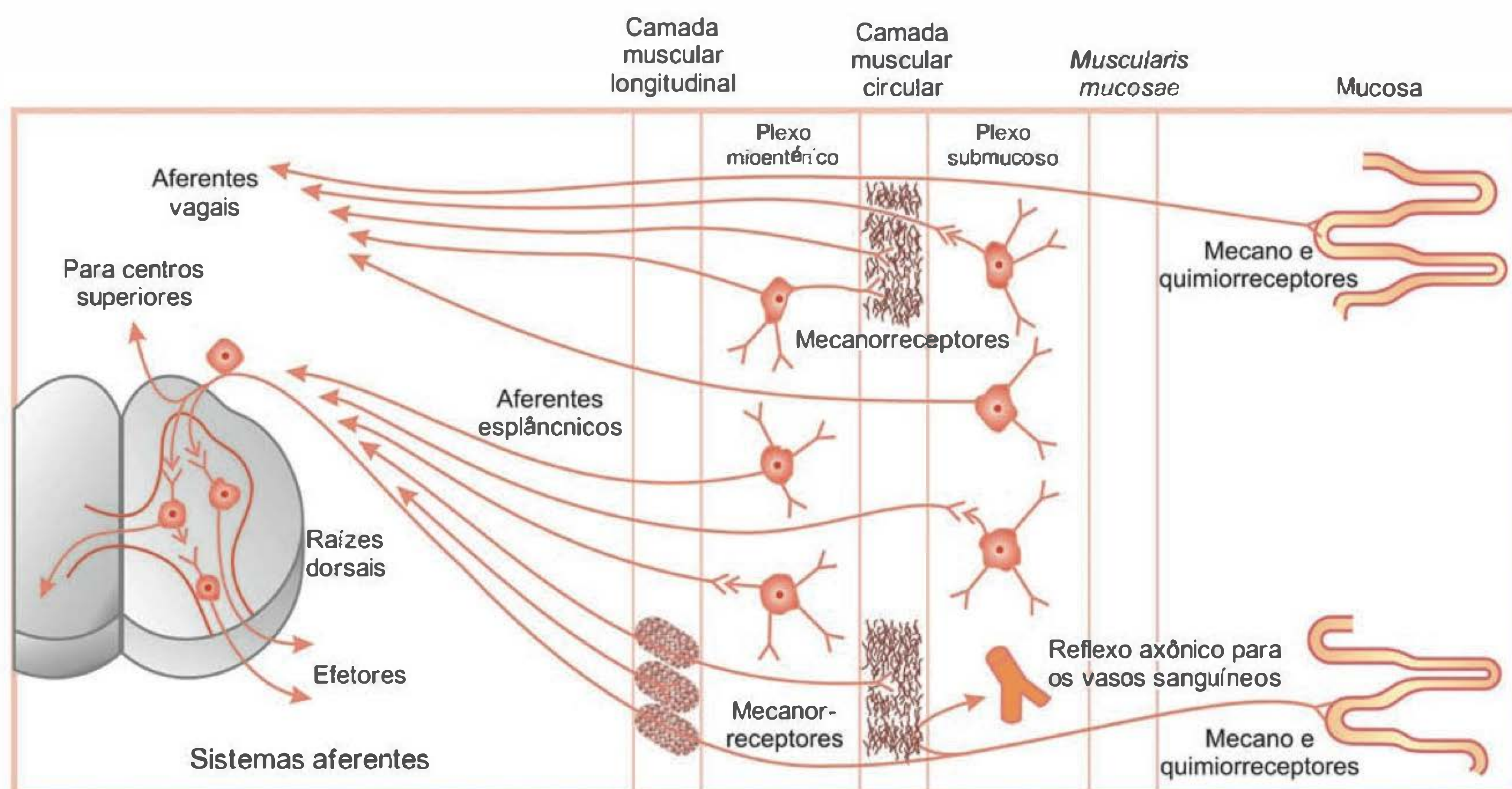


Fig. 42.6 Inervação aferente do tubo digestório. (Modificado de Davenport. *Fisiologia do Trato Digestivo*. 3.^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978:25(E).)

modo, os impulsos nervosos que seguem pelo componente motor do SN visceral terminam em músculo liso ou tecido glandular. As ações do tubo digestório coordenadas pelo SN autônomo são involuntárias.

As vias do SN visceral que inervam o sistema digestório constituem a grande maioria da denominada **inervação extrínseca**. Todavia, mesmo quando destituído desta inervação, o tubo digestório ainda consegue realizar suas funções. Isto se deve ao papel desempenhado, em parte, pelas propriedades da musculatura lisa e, em parte, pela **inervação intrínseca** (plexos intramurais). A organização neuronal desses plexos é extremamente complexa, possuindo muitos neurônios que não se conectam ao **sistema nervoso central (SNC)**. Alguns autores consideram a inervação intrínseca como uma terceira divisão do SN autônomo e a denominam **sistema nervoso entérico (SNE)**.

Inervação extrínseca

Os órgãos componentes do sistema digestório e a ele anexos distribuem-se entre as cavidades oral, torácica, abdominal e pélvica. Tais órgãos são inervados pelos plexos viscerais que se compõem de **neurônios simpáticos** pré e pós-ganglionares, **neurônios parassimpáticos** pré e pós-ganglionares, neurônios viscerais aferentes, gânglios do parassimpático e gânglios pré-vertebrais do simpático. Esse conjunto de neurônios forma a inervação extrínseca do tubo digestório. Os neurônios pré-ganglionares, os pós-ganglionares parassimpáticos e os pré-ganglionares simpáticos liberam acetilcolina em seus terminais. A maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos libera noreadrenalina. Em geral, ao contrário do simpático, os gânglios do parassimpático estão próximos às vísceras. Assim, nas paredes do tubo digestório, os gânglios do parassimpático se confundem entre os plexos mioentérico e submucoso.

Na cavidade torácica, o plexo esofágico envia ao esôfago neurônios eferentes simpáticos provenientes dos três gânglios cervicais e dos seis primeiros torácicos e parassimpáticos originados do vago. O esfíncter esofágico inferior está sempre sob contração tônica, mantida por neurônios

vagais que liberam acetilcolina. Isto é mais um fator que impede o refluxo gastresofágico do conteúdo do estômago. Durante a deglutição, contudo, o esfíncter relaxa. Esse relaxamento parece ser mediado por neurônios vagais que liberam também óxido nítrico e peptídeo intestinal vasoativo (PIV).

Na cavidade abdominal, os neurônios simpáticos que inervam o estômago chegam através do plexo celíaco, enquanto aqueles que inervam o intestino delgado são oriundos do plexo celíaco e do mesentérico superior. O ceco, o apêndice, o colo ascendente e o colo transverso recebem inervação simpática através do plexo mesentérico superior. O colo descendente e, na cavidade pélvica, o sigmóide e o reto recebem inervação simpática através dos plexos hipogástricos superior e inferior.

Os neurônios simpáticos pós-ganglionares (Figura 42.7) que penetram no tubo digestório inervam: (1) tecidos glandulares, controlando suas secreções; (2) vasos sanguíneos, causando vasoconstrição; (3) músculos lisos da muscular da mucosa, regulando a mobilidade do epitélio; e (4) corpos celulares de neurônios dos plexos intramurais, influenciando em suas atividades. Em geral, a ativação simpática inibe a atividade da camada muscular, à exceção dos esfíncteres, nos quais estimula a contração. Alguns neurônios simpáticos inervam diretamente as camadas musculares, particularmente do esfíncter inferior do esôfago, do esfíncter de Oddi e do esfíncter interno do ânus. Nestas estruturas encontram-se receptores alfa-adrenérgicos. Muitos neurônios simpáticos adrenérgicos terminam sobre neurônios pós-ganglionares colinérgicos, inibindo a liberação da acetilcolina, por ativação de receptores alfa-adrenérgicos pré-sinápticos.

Dos nervos vagos provém a **inervação parassimpática** do tubo digestório desde o esôfago até o colo transverso. O colo descendente, o sigmóide e o reto recebem inervação parassimpática através dos nervos pélvicos.

Os neurônios parassimpáticos do vago e dos nervos pélvicos são pré-ganglionares e terminam nas vísceras (Figura 42.8). Eles fazem sinapses com neurônios pós-ganglionares

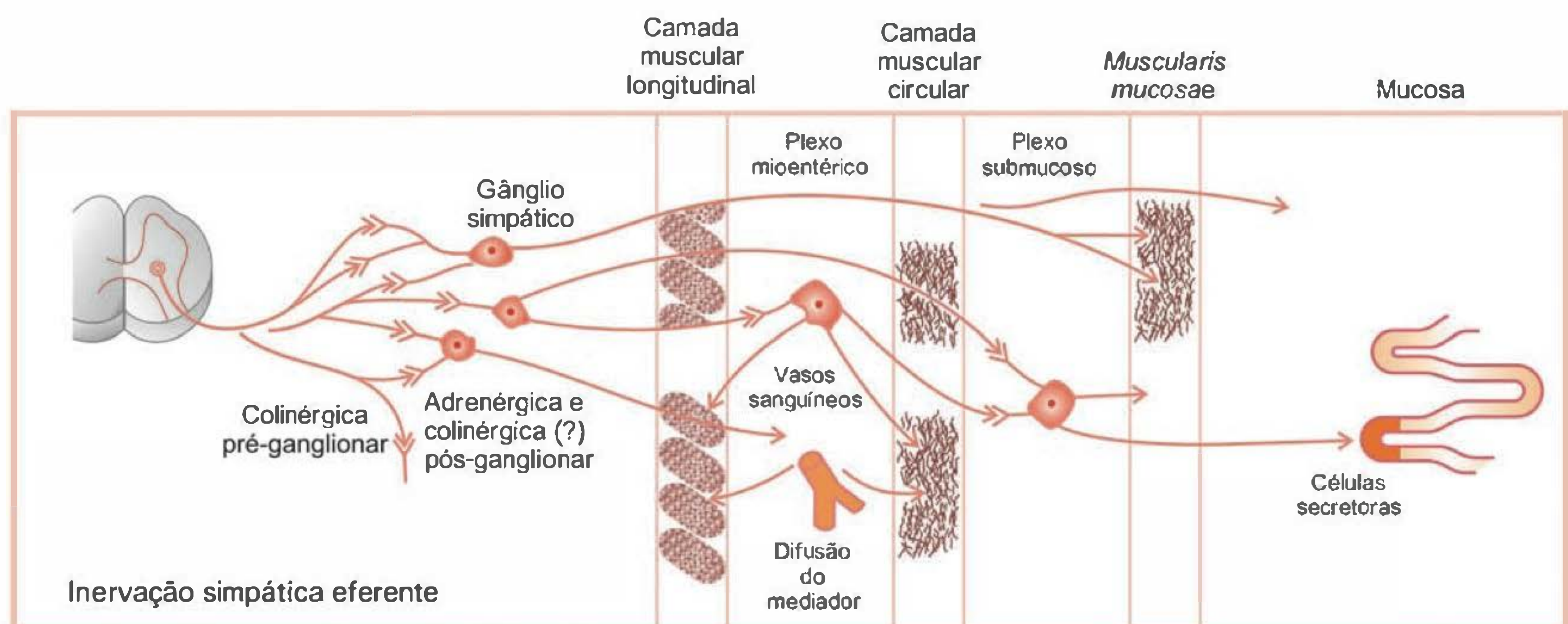


Fig. 42.7 Inervação simpática e sua relação com os plexos intramurais e estruturas anexas. (Modificado de Davenport. *Fisiologia do Trato Digestivo*. 3.^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978:24(A).)

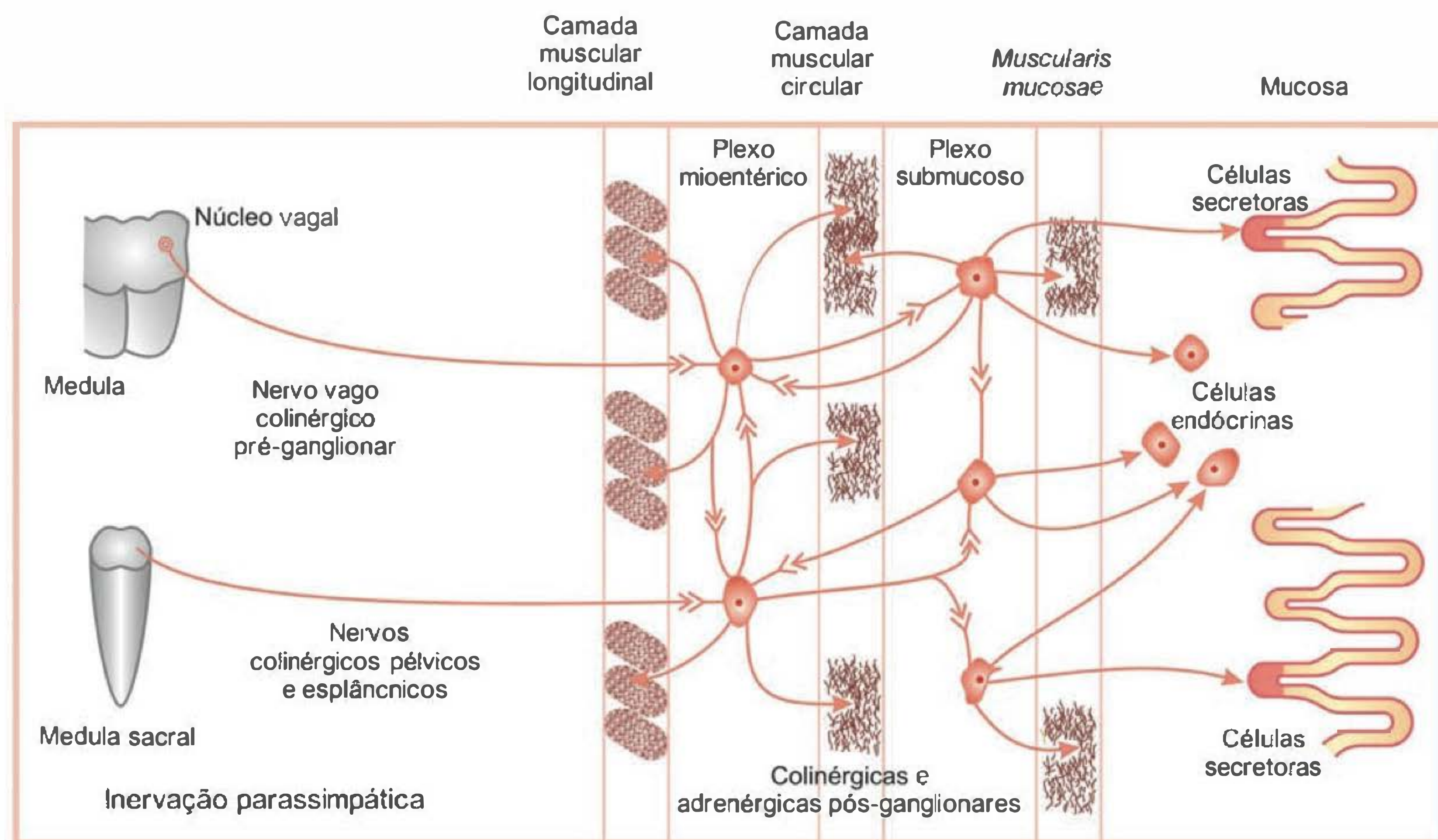


Fig. 42.8 Inervação parassimpática e sua relação com os plexos intramurais e estruturas anexas. (Modificado de Davenport. *Fisiologia do Trato Digestivo*. 3.^a ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978:24(B).)

res nos gânglios parassimpáticos que se misturam com as células nervosas dos plexos mioentérico e submucoso. Em sua maioria, os neurônios parassimpáticos são colinérgicos, excitatórios sobre as estruturas inervadas. Contudo, há neurônios parassimpáticos não-colinérgicos que têm ação inibitória; por exemplo, alguns dos neurônios que inervam o esfíncter inferior do esôfago e o estômago.

Inervação intrínseca

A **inervação intrínseca** do tubo digestório é composta por plexos intramurais dos quais dois deles se destacam: o mioentérico e o submucoso (ver, no Capítulo 19, a Figura 19.5). Ademais, misturados à rede neuronal formada pelos plexos intramurais, há os terminais dos neurônios simpáticos pós-ganglionares e parassimpáticos pré-ganglionares que desaparecem após a denervação extrínseca, ou seja, perda da conexão com as vias nervosas centrais. Os neurônios dos plexos intramurais interligam-se nos diferentes planos da parede do tubo digestório e constituem o denominado SNE. O SNE é parte do SN, estando a ele conectado pela inervação extrínseca, porém tem autonomia funcional. O conjunto dos plexos intramurais foi denominado “**cérebro do intestino**”.

O **plexo mioentérico** inerva as camadas musculares longitudinais e circulares. A coordenação motora parece depender principalmente do plexo mioentérico. Contudo, o **plexo submucoso** participa de reflexos locais por intermédio de neurônios cujos dendritos terminam na mucosa ou na camada muscular e cujos axônios fazem sinapse com outras células nervosas do mesmo plexo ou do plexo mioentérico. A atividade neuronal em um plexo influencia a

atividade dentro de outro plexo. O plexo submucoso inerva o epitélio glandular, as células endócrinas do intestino e os vasos sanguíneos e é responsável, sobretudo, pelo controle das secreções digestivas. Também a estimulação em um local do SNE pode gerar impulsos nervosos que se propagam para a parte superior e para a parte inferior do tubo digestório. Assim, por exemplo, estímulos na parte superior do intestino grosso podem influenciar a atividade dos músculos lisos e das glândulas no estômago, bem como na parte inferior do tubo digestório.

O funcionamento do SNE está fundamentado na estrutura dos arcos reflexos; são encontrados dois tipos de arcos reflexos entéricos: (1) os **curtos** que correlacionam os viscerorreceptores aos efetores por intermédio dos plexos intramurais; e (2) os **longos** que vão dos viscerorreceptores no tubo digestório ao SNC através de neurônios viscerais aferentes e chegam aos neurônios dos plexos intramurais e às células efetoras por intermédio da inervação extrínseca. Alguns mecanismos de regulação utilizam reflexos curtos, outros os reflexos longos e outros, ainda, utilizam os dois. É necessário ressaltar que nem todos os reflexos nervosos têm sua origem a partir de sinais oriundos do interior do tubo. A visualização e o odor dos alimentos, os estados emocionais, dentre outras influências, podem causar notáveis efeitos sobre o sistema digestório, efeitos estes que são mediados pelo SNC por meio da inervação extrínseca.

HORMÔNIOS GASTRINTESTINAIS

Hormônios são mensageiros químicos (de natureza variada) liberados no sangue que regulam o funcionamento das células-alvo. Diversas glândulas endócrinas

produzem hormônios que interferem na função digestiva, porém o controle endócrino mais complexo é exercido por substâncias químicas provenientes do próprio tubo digestório. Entretanto, algumas condições devem ser preenchidas para que uma dessas substâncias possa ser considerada um **hormônio gastrointestinal**, quais sejam: (1) a substância deve ser sintetizada no sistema digestório e liberada em resposta a estímulos específicos que atuem sobre uma região determinada da mucosa gastrointestinal; (2) sua ação deve ser específica sobre um tecido-alvo (a célula-alvo é aquela que tem receptores próprios para um hormônio particular e pode, assim, a ele responder); (3) esta ação deve ser exercida por via humoral, com passagem prévia da substância pelo sangue; (4) a substância obtida a partir do tecido secretor deve ser purificada a ponto de eliminar a presença de outras frações ativas no estrato; (5) ademais, devem existir provas experimentais suficientes de que, em condições fisiológicas, uma determinada função aventada esteja sob a influência de um mecanismo humoral e que este seja de caráter hormonal. Nos mamíferos, o tubo digestório é o maior órgão endócrino do corpo e denomina-se **sistema endócrino entérico** o conjunto das células enteroendócrinas (Tabela 42.3). A composição do sistema endócrino entérico é difusa, com células secretoras isoladas misturadas entre outros tipos celulares, principalmente, nas mucosas do estômago e do intestino delgado.

Com o advento de técnicas sofisticadas e específicas foram isoladas do sangue várias e distintas moléculas de natureza protéica que têm funções na regulação da secreção e motilidade gastrintestinais. Atualmente, algumas dessas moléculas são consideradas hormônios gastrintestinais ou candidatas a hormônios. Com base nas semelhanças entre estrutura molecular e função, os hormônios gastrintestinais dividem-se em duas famílias: a da gastrina, cujos principais membros são gastrina e colecistocinina (CCK); e a da secretina, cujos membros primários são secretina, glucagon, glicentina (GLI), PIV e peptídeo inibitório gástrico (PIG).

A **gastrina** é um hormônio polipeptídico que apresenta três formas principais, contendo, respectivamente, 34, 17 (a forma mais ativa) ou 14 aminoácidos. A gastrina é produzida por **células G** (Tabela 42.3) da mucosa gástrica e liberada no sangue. As células G têm a base ampla contendo grânulos de gastrina e o ápice estreito com microvilosidades voltadas para o lúmen. As microvilosidades das células G possuem receptores de membrana que, uma vez ativados pela presença de produtos da digestão protéica, disparam mecanismos celulares de liberação de gastrina. Assim, a secreção de gastrina é estimulada pela presença, no lúmen gástrico, de componentes alimentares como peptídeos, aminoácidos (fenilalanina e o triptofano) e íon cálcio. A gastrina pode, ainda, ser localizada nos lobos anterior e intermediário da hipófise, no hipotálamo, no bulbo, nos nervos vago e ciático. Durante a vida fetal, a gastrina é encontrada nas ilhotas pancreáticas. Os receptores para a gastrina estão localizados sobre as células parietais e células com ação semelhante à das enterocromafins. Um dos receptores da gastrina é também receptor da CCK. Por meio da interação com seus receptores específicos a gastrina estimula: (1) a secreção do suco gástrico ácido (por sua vez, a presença de ácido no antro inibe a secreção da gastrina — base do *feedback* negativo que regula a secre-

ção do hormônio); (2) o crescimento das mucosas gástrica e intestinal (ação trófica); (3) a motilidade gástrica; (4) a contração muscular da junção gastresofágica; (5) a secreção de insulina pelas células-beta e glucagon pelas células-alfa das ilhotas pancreáticas. No rim e no intestino delgado a gastrina é inativada. A secreção excessiva de gastrina pode indicar a existência de gastrinomas (tumores); estes causam a **síndrome de Zollinger-Ellison** (ver Quadro 42.1).

A CCK é um hormônio polipeptídico que se apresenta sob diferentes formas, contendo 58, 39, 33, 12, 8 ou 4 aminoácidos. A CCK é secretada por **células I** (Tabela 42.3) enteroendócrinas na porção superior do intestino delgado e por neurônios do SNE e do cérebro. No intestino delgado, a secreção da CCK é estimulada pela presença de ácidos graxos e aminoácidos, provenientes da digestão gástrica. A digestão duodenal estimula ainda mais a secreção de CCK. Assim, é então estabelecido um tipo de *feedback* positivo, interrompido quando os produtos da digestão se deslocam caudalmente no tubo digestório. Os receptores de CCK estão distribuídos nas células acinares pancreáticas, estômago e cérebro. A CCK, por meio de interação com seus receptores específicos, (1) estimula a secreção de enzimas pancreáticas; (2) estimula a contração e o esvaziamento da vesícula biliar; (3) inibe o esvaziamento gástrico; (4) exerce efeito trófico sobre o pâncreas; (5) aumenta a secreção de enteroquinase que ativa enzimas proteolíticas. A CCK e a gastrina ativam a secreção de glucagon. A ativação da fosfolipase C participa do mecanismo de transdução envolvido na ação da CCK sobre as células acinares pancreáticas. A combinação da CCK com a leptina (hormônio sintetizado pelo tecido adiposo) pode provocar perda de peso acentuada. CCK e leptina parecem atuar em neurônios do tronco

Quadro 42.1 Fisiopatologia da síndrome de Zollinger-Ellison

A síndrome de Zollinger-Ellison é causada por tumores do pâncreas ou, menos frequentemente, da parede do duodeno que secretam gastrina (gastrinomas). A gastrina, como já mencionado, aumenta a liberação de ácido clorídrico pelas células parietais do estômago. A produção excessiva de ácido causa ulcerações graves no estômago e intestino delgado. Com frequência, esse tipo de ulceração é mais persistente e resistente aos tratamentos que as úlceras habituais, o que dificulta seu controle. A síndrome de Zollinger-Ellison pode ocorrer em qualquer idade, mas o seu surgimento é mais provável entre as idades de 30 e 60 anos. Os sintomas são: diarreia, dor abdominal, sangramento, fadiga, fraqueza e esteatorréia (fezes gordurosas). A síndrome de Zollinger-Ellison é uma condição grave. Os tumores podem se dispersar para os linfonodos e o fígado. Esta síndrome pode ser tratada e, em geral, nos casos de tumores bastante desenvolvidos, a opção para removê-los é cirúrgica. Contudo, caso os tumores sejam pequenos ou muito numerosos e difíceis de serem removidos, opta-se por medicamentos que reduzam a acidez. O paciente terá, provavelmente, que utilizar o medicamento por um período longo. Em casos muito graves da síndrome de Zollinger-Ellison, o estômago inteiro pode ser removido (gastrectomia total).

encefálico que se conectam com o hipotálamo, local dos centros da fome e da saciedade.

A **secretina** é um peptídeo que contém 27 aminoácidos (apenas uma forma estrutural foi isolada). Este hormônio é secretado pelas **células S** (Tabela 42.3) situadas no interior das glândulas da mucosa na parte superior do intestino delgado. O contato do quimo ácido, proveniente do estômago, com a mucosa duodenal estimula a liberação de secretina. Esta induz o fluxo de suco pancreático alcalino para o duodeno, neutralizando o ácido advindo do estômago e interrompendo, assim, a secreção adicional do hormônio, um exemplo de controle por *feedback* negativo. Mediante a interação com receptores específicos situados nos tecidos-alvo, a secretina estimula: (1) a secreção de água e bicarbonato pelo pâncreas (ação mediada pelo AMP-cíclico) e das células dos ductos biliares; (2) a ação da CCK que promove a secreção pancreática de enzimas digestivas; (3) a redução da secreção de ácido gástrico; (4) a contração do piloro.

O **PIG** (peptídeo inibitório gástrico) é um polipeptídeo produzido pelas **células K** (Tabela 42.3) nas mucosas do duodeno e do jejuno. A presença de glicose e gordura no duodeno ativa a secreção do PIG. Este, por meio de interação com seus receptores específicos situados nos tecidos-alvo, (1) causa inibição da secreção e da motilidade gástricas; (2) potencializa a secreção de insulina, em resposta ao elevado teor de glicose sanguínea. Têm também esse efeito a gastrina, a CCK, a secretina e o glucagon, porém há indícios de que o PIG seja o hormônio estimulante das células-beta. Por esta razão, ele é denominado peptídeo insulino-trópico glicose-dependente.

O **PIV** (peptídeo intestinal vasoativo) é um polipeptídeo com 28 aminoácidos encontrado no sistema nervoso entérico e na corrente sanguínea. Pode ser localizado, ainda, no cérebro e em vários nervos autonômicos, onde há neurônios colinérgicos. Tumores secretores do PIV foram encontrados em alguns pacientes com diarreia grave. O PIV, por meio de interação com seus receptores específicos, estimula: (1) a secreção intestinal de eletrólitos e água; (2) a dilatação dos vasos sanguíneos periféricos; (3) a inibição da secreção de ácido gástrico; (4) a potencialização da ação da acetilcolina sobre as glândulas salivares. Participa também do relaxamento da musculatura lisa (esfíncter esofágico inferior, estômago e vesícula biliar).

Hormônios gastrintestinais

A **grelina** é um peptídeo com 28 aminoácidos sintetizado pelas células do fundo do estômago (Tabela 42.3) e, em menor escala, pela placenta, rins, hipófise e hipotálamo. Atua como hormônio somatotrófico, além de também estimular a liberação do hormônio do crescimento pela hipófise anterior. Alguns receptores da grelina podem ser encontrados na hipófise, hipotálamo, coração e tecido adiposo. A grelina é uma substância orexígena, que aumenta o apetite.

A **motilina** é um polipeptídeo constituído de 22 aminoácidos, secretado por **células Mo** (Tabela 42.3) da mucosa do duodeno; algumas delas são células enterocromafins (CE). Nestas, a motilina encontra-se junto à serotonina. A motilina influencia a motilidade do estômago e do intestino delgado (parece atuar como fator regulador da motilidade durante o período interdigestivo).

A **substância P** é encontrada nas CE (Tabela 42.3) no tubo gastrintestinal. Tem como função aumentar a motilidade do intestino delgado.

A **neurotensina** é um polipeptídeo com 13 aminoácidos produzido por numerosas células na mucosa ileal (Tabela 42.3). A presença luminal de ácidos graxos estimula sua secreção. É capaz de inibir a motilidade gastrintestinal e aumentar o fluxo sanguíneo do íleo.

O **peptídeo de liberação da gastrina (PLG)** constitui-se de 27 aminoácidos e está presente nas terminações nervosas vagais para as **células G** (Tabela 42.3). O aumento da secreção de gastrina mediado pelo vago é provavelmente causado pelo PLG.

A **somatostatina** é secretada para a circulação pelas **células D** (Tabela 42.3) das ilhotas pancreáticas e também da mucosa gastrintestinal. Este hormônio, também encontrado no hipotálamo, tem a capacidade de inibir o hormônio do crescimento. A somatostatina também inibe a secreção de gastrina, PIV, PIG, secretina e motilina. A somatostatina é liberada para o lúmen gástrico em maior quantidade que para o sangue. A presença de ácido no lúmen estimula sua secreção. Ela pode atuar de forma "parácrina", por meio do suco gástrico, para mediar a inibição da secreção de gastrina produzida pelo ácido. Também é capaz de inibir as secreções gástrica e pancreática, a motilidade do estômago, a contração da vesícula biliar e a absorção de glicose, aminoácidos e triglicerídeos.

O **glucagon** é um polipeptídeo secretado pelas **células A** (Tabela 42.3) das ilhotas pancreáticas e das mucosas gástrica e duodenal. O glucagon atua elevando a glicemia, logo é um hormônio hiperglicemiante. O pré-pró-glucagon, peptídeo com 179 aminoácidos, é processado (nas células A e outras da mucosa intestinal) e convertido em glucagon (29 aminoácidos) e GLI (glicentina — de estrutura semelhante à do glucagon). A GLI é processada na mucosa da porção inferior do intestino delgado e no colo (**células L**). A GLI é encontrada junto com o glucagon nos grânulos das células A nas ilhotas pancreáticas. Esta substância estimula a glicogenólise no hepatócito elevando, assim, os níveis de glicose no sangue.

Um outro fragmento é o do **glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)** produzido pelas **células L** (Tabela 42.3). Este é co-secretado com o **peptídeo YY (PYY)** em resposta à presença de nutrientes na mucosa intestinal. O GLP-1 promove a saciedade reduzindo a velocidade de esvaziamento gástrico, além de alterar o padrão das secreções de insulina (aumentando-as) e de glucagon (suprimindo-as) após as refeições. Substância P, somatostatina, encefalinas, CCK e neurotensina estão presentes nas células glandulares e nos neurônios do tubo gastrintestinal. Elas, juntamente com a gastrina e o glucagon, podem ser encontradas no cérebro.

O **PYY**, integrante da família do **neuropeptídeo Y (NPY)**, é secretado pelas **células L** (Tabela 42.3) dos intestinos delgado e grosso. Este é liberado na circulação após as refeições. A administração periférica de PYY leva à inibição da ingestão alimentar. Este peptídeo parece ser ativado no hipotálamo.

A **guanilina** é um polipeptídeo secretado pelas **células de Paneth** e pelas células endócrinas das criptas de Lieberkühn do intestino delgado (Tabela 42.3). Atua sobre a mucosa intestinal elevando a absorção de fluidos.

Uma substância a princípio isolada da urina, denominada **urogastrona**, é um fator de crescimento epidérmico e parece interferir na cicatrização de úlceras. Está presente também no sistema digestório, nas glândulas de Brünner do duodeno (Tabela 42.3). Esta substância inibe a secreção gástrica.

A **serotonina** (5-hidroxitriptamina, 5-HT) está presente nas CE do tubo digestório (Tabela 42.3) e nas terminações nervosas de onde é liberada. Ela atua como hormônio e como neurotransmissor. Entre outras funções a 5-HT é capaz de iniciar reflexos peristálticos e secretórios. Esta substância é também encontrada no SNC e é classificada como um anorexígeno. Em geral, agonistas dos receptores da 5-HT e drogas inibidoras da recaptação de 5-HT reduzem a ingestão alimentar.

A **melatonina** e seus receptores são encontrados na glândula pineal da maioria dos mamíferos. A melatonina provavelmente é produzida pelas CE (ricas em 5-HT) do tubo

digestório (Tabela 42.3). Esta substância atua como um hormônio luminal e possivelmente sincroniza a sequência dos processos digestivos.

LEITURA ADICIONAL

1. Chaves N. *Nutrição Básica e Aplicada*, 2.^a ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985.
2. Costa M, Brookes SJH, Henning GW. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, 2000; 47(suppl IV): iv15-iv19.
3. Souza SL, Castro RM, Nogueira MI. Comportamento alimentar neonatal. *Rev Bras Saúde Mater Infant*, 2003; 3(3):241-246.
4. Thomas RP *et al.* Role of gastrointestinal hormones in the proliferation of normal and neoplastic tissues. *Endocrine Reviews*, 2003; 24(5):571-599.
5. Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Vander S. *Luciano's Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. 9th ed, New York: McGraw-Hill, 2004.

MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

Armenio Aguiar dos Santos

Motilidade gastrointestinal**Bases celulares da motilidade gastrointestinal****Regulação da motilidade gastrointestinal****Efeitos de gênero, idade e ritmo circadiano****Padrões de comportamento motor****Mastigação****Deglutição**

Fase orofaringiana

Fase esofagiana

A regulação da deglutição e da peristalse

Motilidade gástrica

Relaxamento receptivo

Esvaziamento gástrico

Regulação da motilidade gástrica

Vômito**Motilidade do intestino delgado**

Padrões de motilidade intestinal

Regulação da motilidade do intestino delgado

O sistema biliar

Enchimento e esvaziamento da vesícula biliar

Regulação do esvaziamento da vesícula biliar

Motilidade do cólon & defecação

Esfíncter ileocecal

Movimentos do cólon

Regulação da motilidade do cólon

a motilidade gastrointestinal, embora automática, está longe de ser caótica. Na verdade, o exame da motilidade revela padrões típicos, diferentes conforme o órgão e as circunstâncias, sugerindo coordenação de vários feixes musculares, quando das retrações e distensões. E, finalmente, o trato gastrointestinal (TGI) é sede de distúrbios motores com importante impacto na prática médica.

BASES CELULARES DA MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

O TGI é composto, desde o lúmen, pelas camadas **mucosa**, **submucosa**, **muscular** e **serosa**. A fina mucosa compreende epitélio, lâmina própria e muscular da mucosa. Na submucosa vê-se tecido conectivo frouxo com nervos, vasos e células linfóides. A camada mais espessa é a muscular, formada, exceto no terço superior do esôfago humano, por células musculares lisas, dispostas de modo ortogonal. A **musculatura circular**, mais interna, tem disposição circunferencial que, ao se retrair, ocasiona, em cada segmento, contração anelar. A longitudinal, embora mais delgada, forma túnica contínua abrangendo toda a parede ao longo do comprimento do tubo digestório — exceto no cólon, restrita às *teniae coli*. A contratilidade longitudinal afeta o comprimento da víscera. Através da camada serosa passam a inervação extrínseca e os vasos sanguíneos. As camadas longitudinal e circular são separadas pelo **plexo mioentérico** e o **plexo submucoso** separa a circular da muscular da mucosa.

Rodeados de tecido conectivo, os miócitos agrupam-se em feixes musculares. É notório, nas cólicas abdominais, que a musculatura gastrointestinal atua feito sincício, graças às junções intercelulares (nexos), pontos de baixa resistência elétrica pelos quais a despolarização atinge rapidamente as células ao redor, sem carecer de um sistema especial de condução. Conexões entre os miócitos fazem do feixe muscular uma unidade contrátil. Ademais, ao contrário dos músculos esqueléticos, cuja placa mioneural é bem definida e tem neurotransmissor único (colinérgico e excitatório), nem todo miócito gastrointestinal é innervado: os nervos extra e intramurais liberam neurotransmissores diversos, que se difundem por distâncias maiores.

MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

A ingestão de alimentos e a exoneração dos resíduos digestórios são atos deliberados que se passam através das extremidades respectivamente oral e caudal do sistema digestório, graças à atividade da musculatura estriada. Ao contrário, todo o tubo digestório existente de permeio é dotado de musculatura lisa, cuja atividade motora se desenrola de forma autônoma.

A motilidade do tubo digestório apresenta características notáveis. Em primeiro lugar, exibe grande variabilidade do comportamento motor nos diversos segmentos e, em cada segmento, em diferentes momentos. Isso decorre mais por mudanças no estado funcional da musculatura lisa que por eventuais diferenças morfológicas. Em segundo lugar,

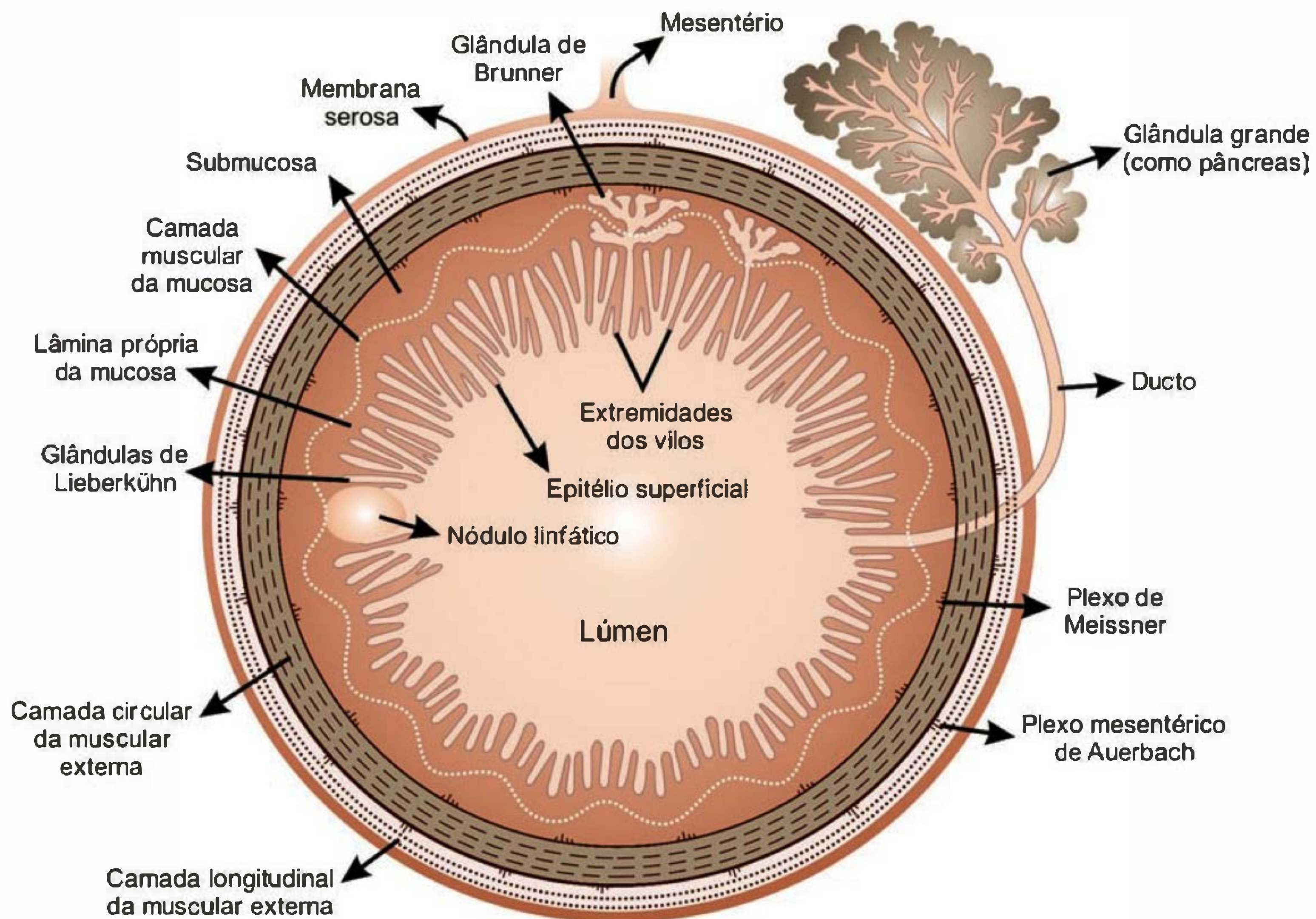


Fig. 43.1 Representação esquemática das camadas da parede do estômago, intestino delgado e cólons. As estruturas do esôfago e reto são similares, exceto pelo fato de não disporem de serosa ou mesentério. (Modificado, com permissão, de Bell GH, Emslie-Smith D, Paterson CR. *Textbook of Physiology and Biochemistry*. 9th ed., Churchill Livingstone, 1976.)

O músculo liso do TGI apresenta potencial de membrana (V_m) menor (-40 a -70 mV) que o potencial de equilíbrio para o K^+ ($V_K \sim -90$ mV) — fato relevante ao comportar modulação, seja na direção despolarizante ou hiperpolarizante. Ao contrário do miócito esquelético (V_m estável em repouso), o músculo liso exibe, exceto no corpo esofágico, flutuações periódicas espontâneas. Tal fenômeno cíclico é chamado de **ritmo elétrico básico** ou **ondas lentas**. Caso ultrapassem um potencial limiar surgem **espículas**, oscilações rápidas no V_m , ensejando a contração muscular. As ondas lentas ditam, portanto, o ritmo e a frequência máxima de contrações de um segmento gastrointestinal. Evidências recentes indicam serem essas ondas geradas pelas **células intersticiais de Cajal** no plexo mioentérico. Isoladas em meio de cultura, tais células exibem atividade espontânea do tipo marca-passo, como as fibras cardíacas de Purkinje, capaz de abalar os miócitos. Camundongos mutantes com deleção dos genes envolvidos na orientação neuronal da crista neural para o tubo digestório não exibem tais células nem ondas lentas e desenvolvem megalias e distúrbios na motilidade. Embora o ritmo elétrico básico seja inerente a cada segmento gastrointestinal, o metabolismo tissular exerce notável influência; assim, a tireotoxicose acelera o trânsito enquanto o hipotireoidismo o retarda. Já o inotropismo é bastante variável; neurotransmissores e hormônios modulam a motilidade gastrointestinal ao modificarem o número de espículas e a tensão gerada pelo miócito: a noradrenalina, por exemplo,

esmaece as espículas enquanto a acetilcolina as intensifica. Como a contratilidade do músculo liso é lenta, contrações isoladas não geram abalos mas somam-se temporalmente, sob tensão crescente. Entre as salvas de potencial de ação, a tensão gerada pelo músculo liso gastrointestinal até decai, mas não é abolida — tal tensão em repouso, diferente de zero, é chamada de **tônus basal**.

A contratilidade do músculo liso gastrointestinal é mais complexa que a do esquelético. No acoplamento excitação-contracção, os neurotransmissores promovem a abertura de canais dependentes de voltagem na membrana celular com influxo de Ca^{2+} . Há também liberação de Ca^{2+} dos estoques citoplasmáticos, via fosfatidilinositol. Assim, mesmo sob potencial de membrana estável, ativadores da proteína G liberam Ca^{2+} (acoplamento fármaco-mecânico). O Ca^{2+} citoplasmático, ao se ligar à proteína calmodulina, potencia a capacidade da actina em ativar a miosina- Mg^{2+} ATPase que hidrolisa o ATP ligado à cabeça da miosina, deslizando os miofilamentos. Por outro lado, estoques citossólicos de Ca^{2+} são subtraídos pela ativação da enzima Ca^{2+} ATPase (transferindo o Ca^{2+} para fora da célula ou de volta aos estoques intracelulares), bem como pela própria repolarização (inibindo a entrada de Ca^{2+} , via canais operados por voltagem). A miosina é então desfosforilada, interrompendo a interação miofilamentar e permitindo o relaxamento muscular.

O curso temporal dos movimentos ao longo do TGI é bem heterogêneo. Músculos do corpo do esôfago, antro

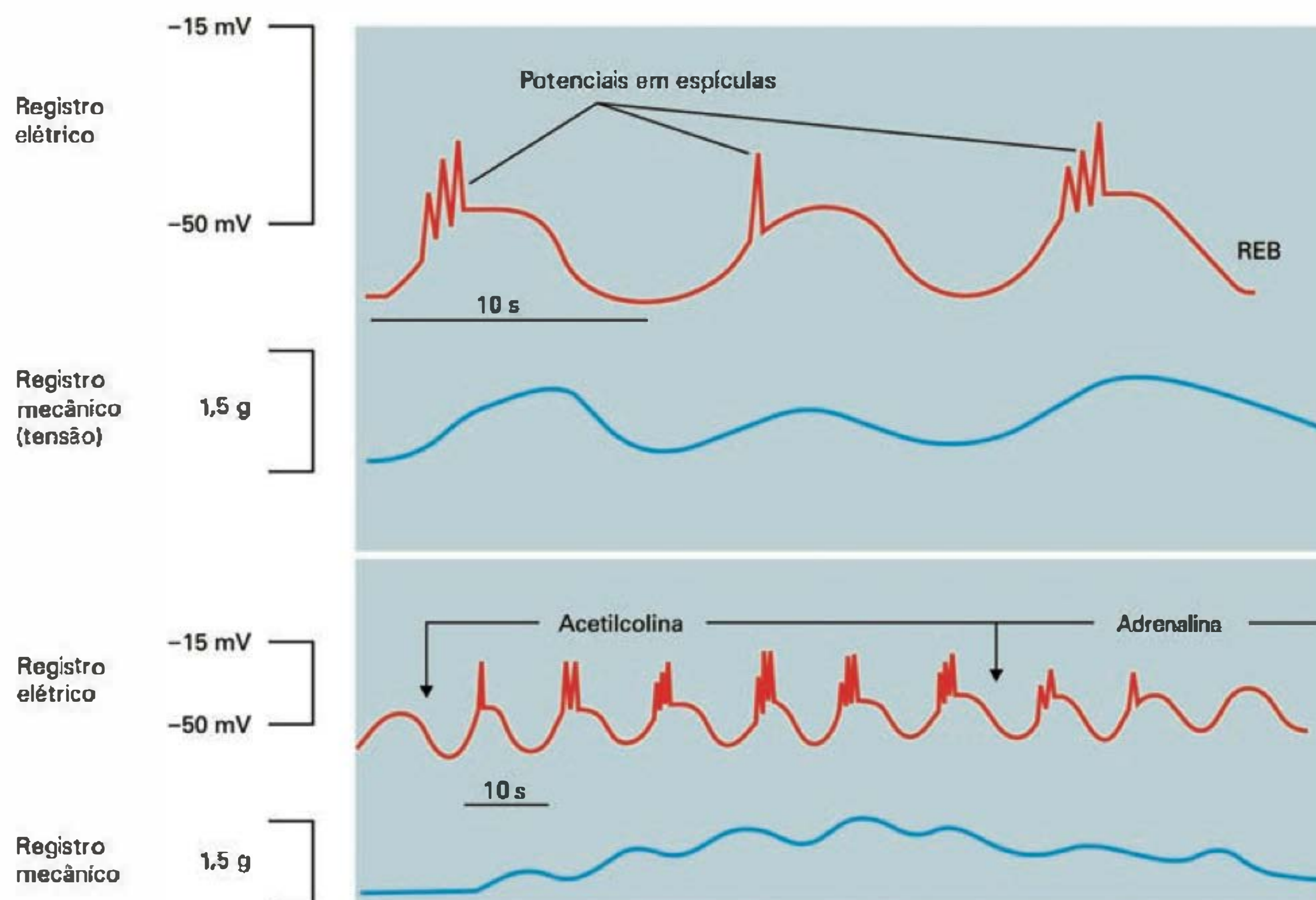


Fig. 43.2 Comparação das atividades mioelétrica e contrátil da musculatura lisa gastrointestinal em condição basal e frente a agentes estimulantes e inibitórios. REB = ritmo elétrico básico. (Modificado de Chang E, Sitrin M, Black D. *Gastrointestinal, Hepatobiliary, and Nutritional Physiology*. Williams & Wilkins, 1996.)

gástrico e intestino delgado retraem-se em segundos (contrações **fásicas**). Já os esfíncteres esofagianos inferior, ileocecal e anal externo ou o fundo gástrico exibem contrações sustentadas, por até horas de duração (contrações **tônicas**). Embora a latência de operação da musculatura esquelética seja menor, a gastrointestinal produz grau similar de tensão por área de secção transversal.

O arranjo espacial e temporal da motilidade afeta inclusive o trânsito dos conteúdos no tubo digestório. Com o advento da radiologia, Walter Cannon descreveu as **contrações de segmentação**, síncronas, nas quais o quimo pouco se desloca entre segmentos vizinhos (favorecendo a mistura do alimento com as enzimas digestórias e a exposição dos nutrientes à superfície absorptiva do intestino), e a propulsão do quimo pela contração consecutiva de segmentos vizinhos, ou **peristalse**.

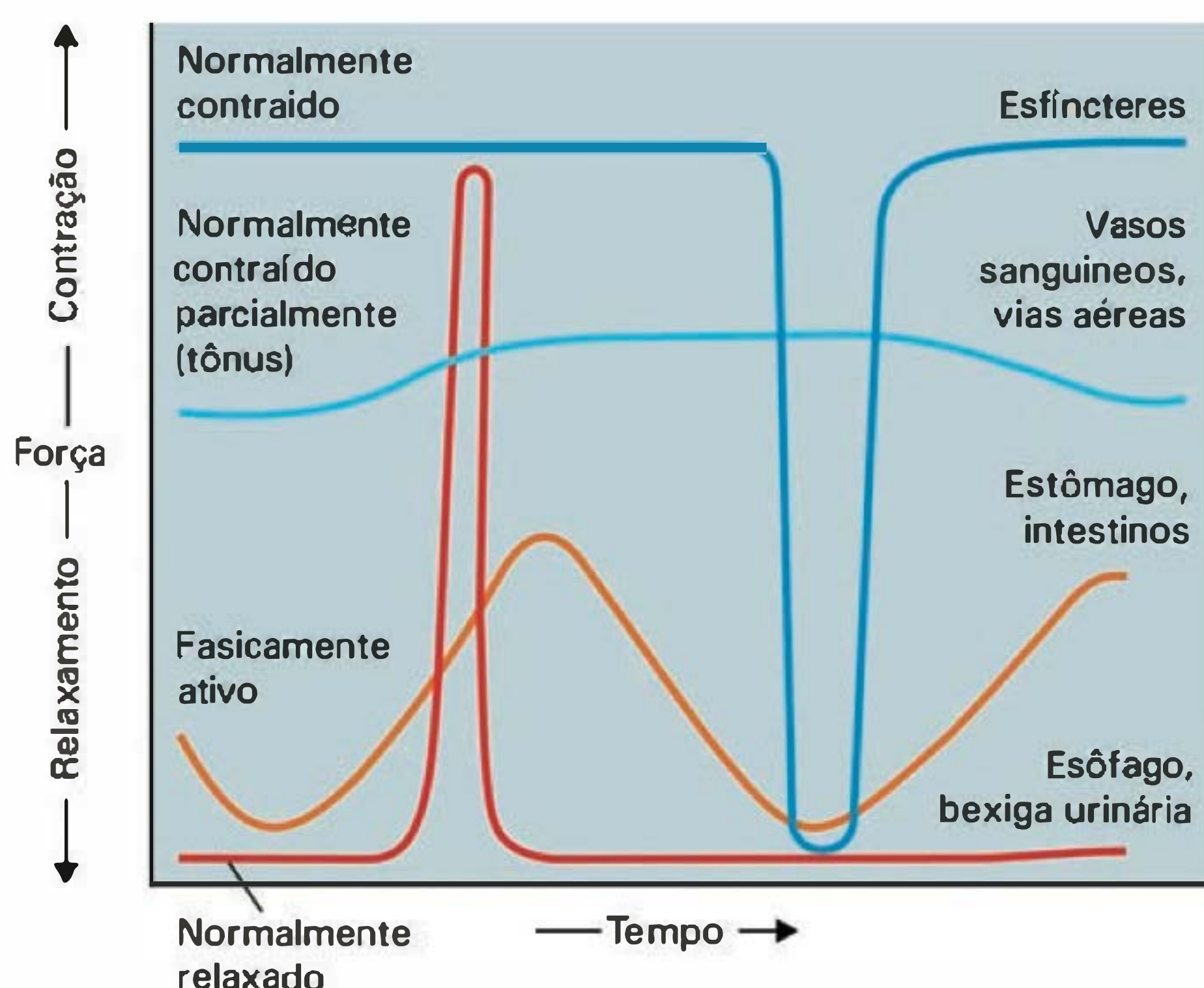


Fig. 43.3 Comparação da contratilidade de alguns tipos de músculo liso. Escalas arbitrárias de força e tempo. (O gráfico foi modificado de figura de Berne *et al.* *Physiology*. 5th ed., Mosby, 2004, p. 247.)

REGULAÇÃO DA MOTILIDADE GASTRINTESTINAL

Diferente do sistema cardiovascular, cuja bomba única propõe o sangue na mesma direção, o TGI recebe ao mesmo tempo conteúdos sólido, líquido e gasoso, em órgãos diferentes, gerando trânsito predominantemente oro-anal, embora haja até retropropulsão. No período pós-prandial, enquanto o esôfago permanece quase imóvel, o estômago esvazia-se, o intestino delgado propõe lentamente o quimo e os cólons acomodam resíduos fecais. Tudo isso é possível graças à rica inervação, extrínseca e intrínseca, além das dezenas de hormônios disponíveis no trato gastrointestinal.

Foi a partir do TGI que Bayliss e Starling descreveram, em 1902, o primeiro hormônio, a secretina. Hoje sabemos que o TGI é o nosso principal órgão endócrino ao expressar genes para mais de 30 hormônios que afetam a motilidade do tubo digestório, seja ao nível dos neurônios entéricos ou dos próprios miócitos. Aliás, a liberação hormonal ao longo do tubo digestório é bem peculiar; algumas células endócrinas estão restritas ao estômago e duodeno (p. ex., gastrina), outras confinadas ao intestino grosso (p. ex., peptídeo YY). Tomando a homologia estrutural para agrupar

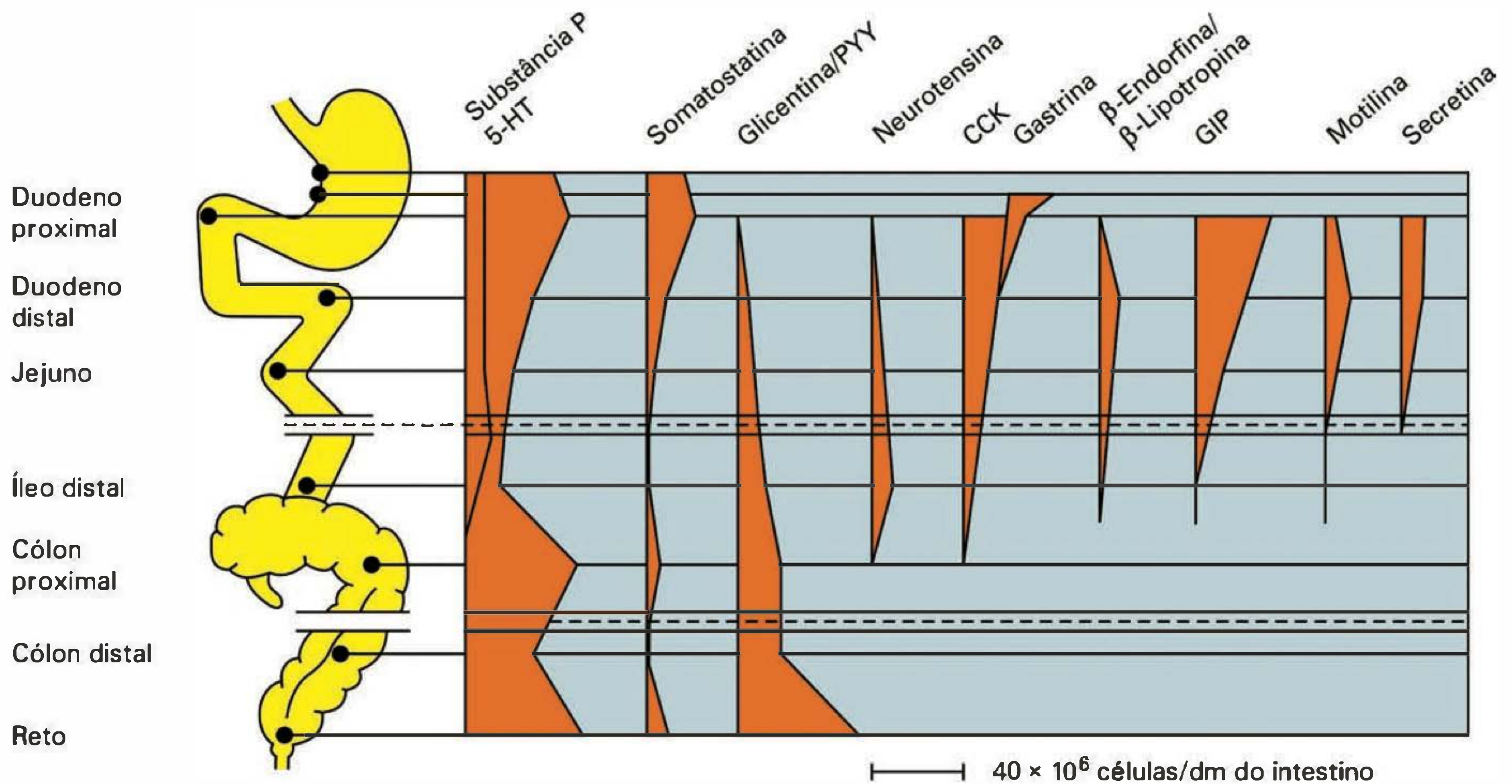


Fig. 43.4 Comparação da distribuição dos principais hormônios encontrados ao longo do trato gastrointestinal. (O gráfico foi modificado de Kumar D, Wingate D. *An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility*. 2nd ed., Churchill, 1993.)

hormônios possivelmente originários de genes ancestrais comuns, identificam-se as famílias: neurotensina/substância P; gastrina/colecistocinina; peptídeos opióides; neuropeptídeo Y/peptídeo pancreático/peptídeo YY; e secretina/glucagon/peptídeo intestinal vasoativo/peptídeo ativador da adenilato ciclase da pituitária/polipeptídeo inibitório gástrico.

Estima-se que o TGI disponha de cem milhões de neurônios, a mesma magnitude encontrada em toda a medula espinal! Na evolução humana, o tubo digestório manteve “cérebro” próprio, sob estreitas conexões funcionais com o sistema nervoso central, além de possibilitar ao encéfalo aglomerar apenas os neurônios envolvidos com as funções corticais superiores. Os corpos celulares dos neurônios entéricos agrupam-se em gânglios nos plexos intramurais, **submucoso** e **mioentérico**, com ampla interconexão. O plexo mioentérico provê, ao longo de todo o TGI, inervação motora às camadas circular e longitudinal, bem como secretomotora à mucosa. Outras projeções atingem gânglios na vesícula e no pâncreas e mesmo os gânglios simpáticos. O plexo submucoso se condensa no intestino delgado, innervando, além do epitélio glandular, a muscular da mucosa, células linfóides e vasos sanguíneos da submucosa. Plexo similar ocorre na vesícula, nos ductos cístico e biliar comum, bem como no pâncreas. Gânglios entéricos exibem, ainda, inúmeras **células da glia** (similares aos astrócitos), que liberam interleucinas e expressam antígenos do complexo maior de histocompatibilidade da classe II ao serem estimuladas por citocinas, fenômeno relevante nos processos inflamatórios gastrintestinais.

A relevância funcional do **sistema nervoso entérico** é conhecida desde os estudos de Bayliss e Starling. Regis-

trando a motilidade intestinal em cães anestesiados, observaram que a distensão intestinal com um tufo de algodão ocasiona o reflexo peristáltico: retração do segmento proximal e dilatação distal, levando-os a propor a **lei do intestino**. Tal fenômeno persiste em cães submetidos à completa desnervação extrínseca ou até em segmentos isolados do TGI mantidos em banho-maria, indicando que o mesmo dispõe dos elementos essenciais ao arco reflexo: neurônios aferentes, interneurônios e neurônios motores. O sistema nervoso autônomo do TGI foi então dividido em ramos simpático, parassimpático e entérico.

Segundo a morfologia, os neurônios entéricos foram nomeados em **tipo I** (dendritos curtos, axônio único e longo) e **tipo II** (dendritos de tamanho variável e extensa ramificação). Em termos biofísicos, os neurônios entéricos são rotulados em **tipos S** (alta excitabilidade: múltiplos disparos durante a despolarização) e **AH** (baixa excitabilidade: disparo único seguido de longa hiperpolarização).

Quanto à neurotransmissão entérica, impressiona a variedade de agentes, tanto excitatórios como inibitórios. É escassa a inervação simpática direta do miócito liso gastrintestinal, por sua vez, a estimulação vagal dilata o estômago. Purinas, como o ATP, aminoácidos, como o gama-aminobutírico (GABA), e peptídeos, como o intestinal vasoativo (VIP), atuam sobre o músculo gastrintestinal. Mais recentemente foram demonstradas propriedades miorrelaxantes nos gases **óxido nítrico (NO)** e **monóxido de carbono (CO)**. No total, o TGI disporia de mais de 20 tipos de neurotransmissores. Há também agentes excitatórios, como acetilcolina (ACh) e taquicininas (substância P), que elevam o Ca^{2+} citossólico e/ou inibem a formação dos nucleotídeos cíclicos. Agentes inibitórios, como VIP e

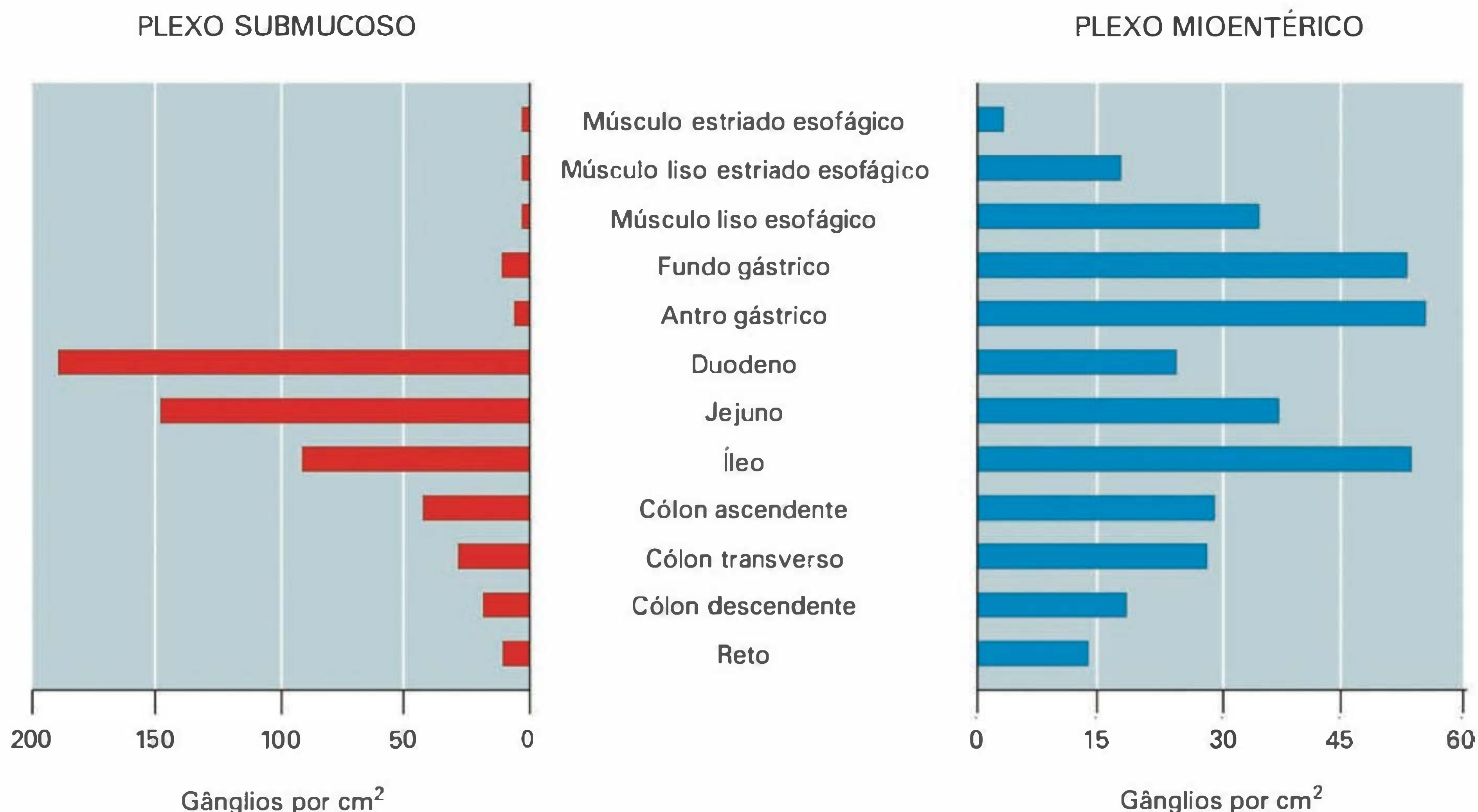


Fig. 43.5 Comparação da distribuição das densidades de gânglios nos plexos submucoso e mioentérico ao longo do trato gastrintestinal. Vale salientar que os gânglios submucosos têm menor dimensão que os mioentéricos (de acordo com Christensen, 1991). (O gráfico foi modificado de Kumar D, Wingate D. *An Illustrated Guide to Gastrointestinal Motility*. 2nd ed., Churchill, 1993, apud West J. *Best & Taylor's Physiological Basis of Medical Practice*. 12th ed., Williams & Wilkins, 1991.)

NO, geralmente elevam as concentrações intracelulares de nucleotídeos cíclicos, AMPc ou GMPc, respectivamente. Em geral, estímulos mais vigorosos liberam peptídeos, cujos efeitos são mais prolongados. Já opióides e noradrenalina agiriam de forma indireta, modulando a liberação de neurotransmissores ou hormônios. Um mesmo neurônio, no TGI, pode liberar mais de um tipo de mediador e pode sofrer mudança na estrutura e função — fenômeno designado de **plasticidade neural**.

Neurônios primários aferentes (tipo II/AH) nos plexos intramurais monitoram o ambiente do tubo digestório. Abalos sutis da mucosa, variação na composição química luminal ou a distensão radial da víscera despolarizam terminais aferentes, seja direta ou indiretamente, via liberação de serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) e interleucinas. Assim, células enteroendócrinas e linfóides serviriam de "papilas gustativas" do tubo digestório. A hiperpolarização subsequente inibe a excitação adicional, mas a própria excitabilidade dos neurônios aferentes pode variar via os lentos potenciais juncionais inibitórios. Mediante sinapses com outros neurônios aferentes, constituem rede com projeção radial para interneurônios e neurônios efetores nos plexos intramurais circunvizinhos, onde liberam ACh e taquicinas. Além da peristalse, estariam implicados nas respostas a agentes irritantes luminiais e no fenômeno da hipersensibilidade visceral na dispepsia.

De permeio entre neurônios aferentes e neurônios secretomotores ou motores há interneurônios (tipo S) que se projetam tanto em direção oral como anal. A via ascen-

dente é excitatória, atuando a ACh em receptores nicotínicos, enquanto a via descendente é inibitória, tendo o NO ou ATP como prováveis neurotransmissores. Através de múltiplas sinapses, interneurônios também modulam a distância de propagação das ondas peristálticas ao longo do TGI.

Neurônios motores (tipo I/S) se projetam nas camadas longitudinal e circular e para a muscular da mucosa. O agente excitatório é a ACh, atuando sobre receptores muscarínicos. Sob estímulos mais potentes, tais neurônios também liberam taquicinas (substância P e neurocininas). Já os neurônios inibitórios com projeção caudal liberam neurotransmissores do tipo não-adrenérgico, não-colinérgico. Na maioria dos segmentos, o NO atua como principal mediador, variando a contribuição do VIP, ATP ou PACAP (peptídeo ativador da adenilato ciclase da pituitária).

Embora o sistema digestório consiga operar independentemente do sistema nervoso central, há extensas interconexões cujas implicações funcionais se manifestam claramente nas situações de estresse sob a forma de diarreia, vômito ou dor abdominal. A **inervação extrínseca** do TGI compreende corpos neuronais situados fora e projeções entranhadas no tubo digestório. Segundo a localização dos corpos celulares e os trajetos dos nervos, esses neurônios foram agrupados em sistema nervoso simpático ou parassimpático. Contudo, tal separação não é completa: alguns nervos toracolombares se distribuem junto do nervo vago e outros penetram com os nervos pélvicos a partir dos gânglios pré-vertebrais.

A conexão parassimpática do neuroeixo com o TGI se dá aos níveis tectal e sacral, via nervos vago e pélvico, nesta ordem. Os corpos celulares dos eferentes vagais se situam nos núcleos motores dorsais do vago e ambíguo, os quais formam, com a área postrema e o núcleo do trato solitário, o complexo vagal. Do bulbo raquidiano o nervo vago passa bilateralmente para o esôfago, estômago e intestinos. Já os corpos celulares dos nervos pélvicos se situam na medula sacral, de onde atingem o cólon distal e o reto. As fibras pré-ganglionares são colinérgicas e ativam neurônios intrínsecos, via receptores nicotínicos, ou inibem o plexo mioentérico, via NO e VIP. Em geral, as fibras excitatórias exibem baixo limiar de excitação, enquanto as inibitórias são de alto limiar. Diferente dos demais segmentos, a inervação parassimpática do intestino delgado se atém a poucos conjuntos de neurônios mioentéricos que atuam como neurônios geradores de padrão. O efeito mais evidente da vagotomia é o retardo no esvaziamento gástrico e o da terapia anticolinérgica é a constipação colônica.

A inervação simpática gastrointestinal tem corpos celulares situados no corno intermediolateral da medula toracolumbar. Da raiz ventral emergem fibras eferentes pré-ganglionares com sinapse inicial nos gânglios pré-vertebrais celíaco e mesentéricos (superior e inferior). Daí, por sua vez, as fibras pós-ganglionares projetam axônios para o TGI, onde estabelecem sinapse com neurônios entéricos, além de inervar os vasos sanguíneos, a mucosa e a musculatura esfinteriana. Se a neurotransmissão pré-ganglionar é colinérgica, do tipo nicotínica, o principal mediador pós-ganglionar é a noradrenalina, atuando nos plexos entéricos em receptores do tipo α_2 . A ativação simpática gastrointestinal tende a desviar o fluxo sanguíneo da circulação esplâncnica para a sistêmica durante o estresse, dificultando a digestão e a propulsão dos alimentos. Por outro lado, embora tenhamos normalmente pouca consciência das sensações gastrointestinais, o sistema nervoso central dispõe de extensa aferência visceral: cerca de 75% das fibras existentes nos nervos vagos, pélvicos e esplâncnicos são, na verdade, aferentes.

Com terminais entranhados no TGI, neurônios aferentes vagais (não-mielinizados) apresentam corpos celulares nos gânglios nodoso e jugular, de onde partem, preservando a **viscerotopia**, para o núcleo do trato solitário. Dos segmentos distais do intestino grosso, outros terminais partem em fibras não-mielinizadas junto dos nervos pélvicos para a medula sacral, entre S_2 e S_4 . Os corpos celulares das fibras aferentes sacrais situados no gânglio da raiz dorsal emitem projeções para o bulbo. Dadas as conexões do complexo motor dorsal com mesencéfalo, hipotálamo, sistema límbico e tálamo, a ativação dos núcleos subcorticais permite aos estímulos viscerais despertar emoções. Terminais aferentes extrínsecos nas musculaturas longitudinal e circular têm baixo limiar e atuam como receptores de tensão (em série) que disparam quando da distensão mecânica ou contração contínua da víscera. Terminais aferentes vagais na mucosa são sensíveis à concentração luminal de glicose, aminoácidos ou ácidos graxos de cadeia longa, enquanto outros respondem à acidez e à temperatura. Agentes liberados por células endócrinas da mucosa agiram em neurônios aferentes vagais na transdução dos reflexos. Assim, a liberação excessiva de serotonina por células enterocroma-

fins da mucosa gastrointestinal danificada após certos tipos de quimioterapia pode induzir vômitos intensos.

Os neurônios aferentes primários esplâncnicos têm terminais na parede do tubo digestório e corpos celulares nos gânglios da raiz dorsal. Os terminais aferentes são geralmente multimodais, respondendo a estímulos mecânicos, térmicos e químicos com potencial lesivo. Muitos contêm receptores para o peptídeo relacionado ao **gene da calcitonina (CGRP)** e alguns também para a **substância P**. Expresso difusamente no TGI, especialmente nas fibras delgadas ao redor dos gânglios intramurais, há também o receptor **vanilóide**. Trata-se de canal não-seletivo de cátions, ativado por temperatura, acidez e capsaicina (substância ativa da pimenta). A eventual ativação de tais vias estaria implicada na hipersensibilidade visceral observada na dispepsia funcional, síndrome do intestino irritável e doença intestinal inflamatória.

Eferentes simpáticos participam de vários reflexos autonômicos que, em geral, inibem a atividade gastrointestinal, notadamente de segmentos distantes da origem da estimulação. O arco aferente de tais reflexos surge de neurônios entéricos ou extrínsecos intestino-fugais tendo como eixo o gânglio simpático pré-vertebral ou a medula espinal.

O gânglio pré-vertebral integra vias que modulam a atividade final dos eferentes simpáticos pós-ganglionares. Além de sinapses dos eferentes pré-ganglionares, os gânglios celíaco e mesentérico recebem colaterais de neurônios aferentes espinais. Neurônios intestino-fugais oriundos do plexo mioentérico estabelecem, assim, sinapses colinérgicas excitatórias com o corpo de neurônios simpáticos pós-ganglionares que se projetam para o TGI, participando dos reflexos enteroentéricos, nos quais a motilidade do tubo digestório oral ao sítio de estimulação é inibida. Tais reflexos de retroalimentação permitem a partes mais distais do intestino regular segmentos proximais dos quais recebem efluxo. A relevância funcional desta via é descrita como “freio simpático”, cuja ablação em estados de anafilaxia e inflamação ocasiona motilidade exagerada e diarreia secretória.

Reflexos simpáticos, ao nível da medula espinal ou no gânglio pré-vertebral (reflexos de alça curta), são relevantes na interrupção da motilidade propulsiva sob condições de injúria. O íleo adinâmico (paralítico) advindo do trauma cirúrgico parece se desenvolver em duas fases. Mediada por reflexos simpáticos extrínsecos ou mudança no programa motor do sistema nervoso entérico, a suspensão inicial da peristalse seria resposta fisiológica de proteção do TGI frente a lesão adicional. No trauma intenso seguido de inflamação extensa, a interrupção motora se acentua. Tal afecção leva à interrupção da peristalse por inibição neural da excitabilidade da musculatura por teores exagerados de NO, produzido por monócitos e neutrófilos infiltrados. A estase motora prolongada favorece a translocação bacteriana e eventual sepsia com insuficiência de múltiplos órgãos.

Ademais, aferentes esplâncnicos atuam, em dadas circunstâncias, diretamente sobre sistemas efetores vizinhos. Graças ao **reflexo axonal**, a ativação da alça bifurcada de um axônio propaga a excitação para neurônio colateral, via liberação de neurotransmissores como o CGRP e a substância P. O reflexo axonal ocasiona, assim, vasodilatação da submucosa, secreção duodenal de bicarbonato e desgranulação de mastócitos.

EFEITOS DE GÊNERO, IDADE E RITMO CIRCADIANO

Homens e adultos jovens apresentam peristalse esofagiana, esvaziamento gástrico e trânsito colônico com maior vigor do que mulheres e pessoas idosas. Embora o estágio do ciclo menstrual não afete a atividade mioelétrica gastrintestinal, a taxa de esvaziamento gástrico, em especial de sólidos, é mais lenta em mulheres. O envelhecimento geralmente cursa com várias alterações na motilidade do TGI, notadamente a disfagia do presbiefôago com ondas peristálticas diminutas e lentas. A migração do complexo motor migratório seria também mais lenta em idosos. Contudo, o significado de tais alterações ainda é incerto, talvez pela grande reserva funcional do TGI. Ademais, há variação circadiana na progressão do complexo motor migratório refletindo-se, à noite, em taxas menores de esvaziamento gástrico.

PADRÕES DE COMPORTAMENTO MOTOR

Tal como as secreções gastrintestinais, o comportamento motor se modifica completamente com o metabolismo corporal. Nas horas de jejum, prevalece o regime dito **complexo motor migratório**, de caráter **peristáltico**. Logo após as refeições, o complexo é interrompido, passando a vigorar um padrão de **segmentação**.

MASTIGAÇÃO

Com a ingestão de alimento sólido, damos início à mastigação. A estimulação das papilas gustativas e epitélio olfatório responde por muito da satisfação do ato de comer e inclusive desencadeia fase cefálica da digestão. Há secreção reflexa de saliva que, misturando-se à comida, amacia o bolo alimentar. A mastigação reduz o alimento a um volume adequado à deglutição (< 35 mL). Embora a mastigação seja ato voluntário, tem natureza parcialmente reflexa — tanto que animais descerebrados acima do mesencéfalo mastigam tão logo o alimento é posto na boca. A mastigação envolve a ativação combinada de músculos estriados na mandíbula, lábios, bochechas e língua — graças ao núcleo ambíguo que coordena a atividade do V par craniano (trigêmeo).

A pressão do conteúdo oral nos dentes, gengivas, língua e palato induz, de forma simultânea, o relaxamento dos músculos de fechamento da maxila (principalmente os pares de masseter e temporais) e a ativação dos músculos de abertura (digástrico e pterigóides laterais). Graças à articulação temporomandibular, a mastigação, além de mover a maxila para cima e para baixo, também o faz para diante e para trás, bem como lateralmente, moendo o alimento sob uma frequência de 1 ciclo por segundo. A natureza desta é variável: alimentos sólidos recrutam maior número de músculos mastigatórios mesmo em indivíduos edêntulos.

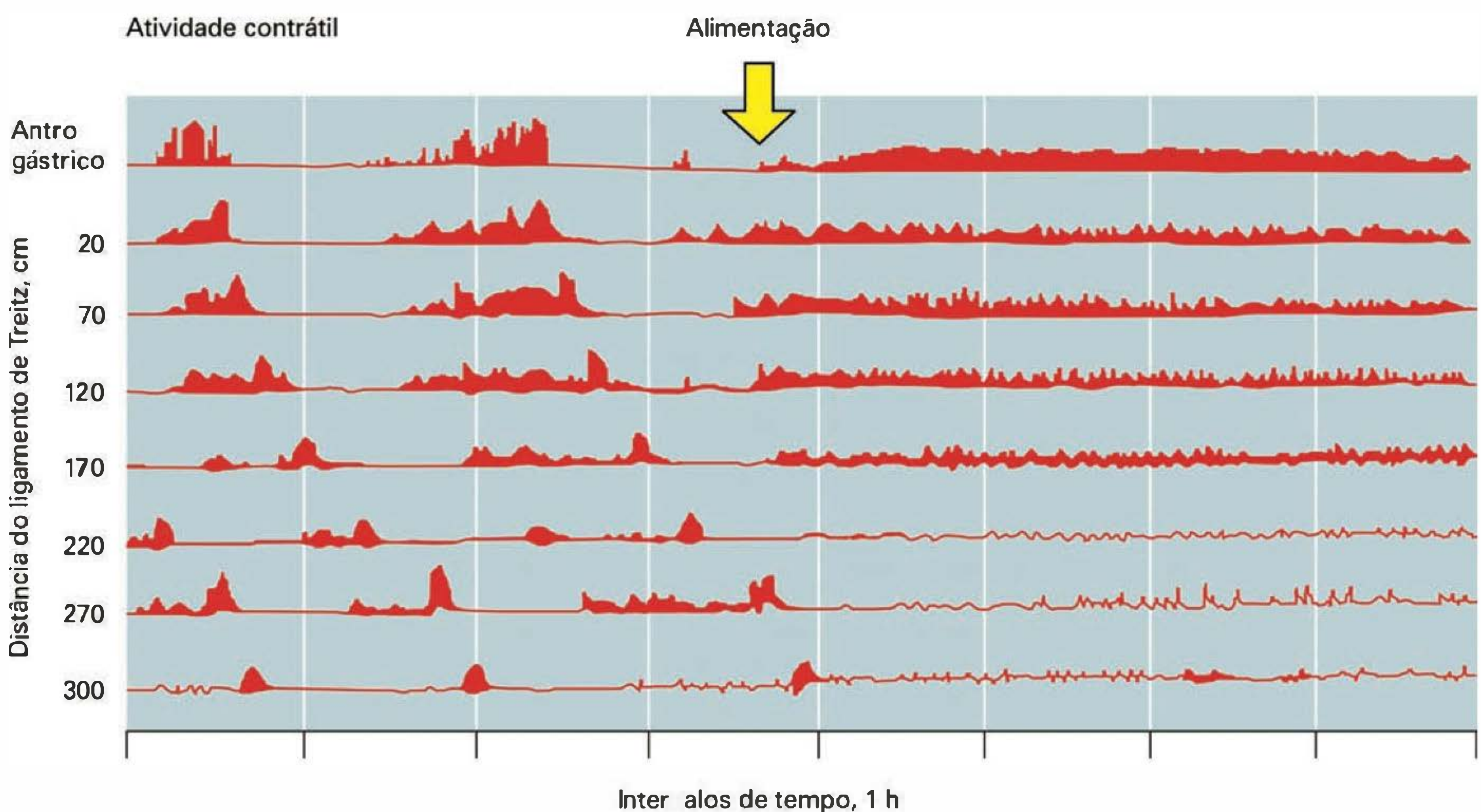


Fig. 43.6 Efeito da alimentação sobre a atividade contrátil no estômago e intestino delgado em um cão acordado, monitorado ao longo de 8 horas. Sob jejum, vê-se o padrão típico de peristaltismo (complexo motor migratório) e após a refeição prevalece o regime das contrações de tipo segmentar. O ligamento de Treitz separa o duodeno do jejuno. (Modificado de Itoh & Sckiguchi. *Scand J Gastroenterol* 1983; 82:121.)

Ainda que a força gerada entre os molares impressione (100 kg!) por ser além da necessária para triturar o alimento comum, o principal fator de eficiência na mastigação é a área de contato oclusivo. Distúrbios oclusivos na articulação temporomandibular (bruxismo) podem inclusive originar quadros de cefaléia e desgaste dentário intensos.

DEGLUTIÇÃO

Aparentemente singelo, o ato de engolir é deveras crucial, pelo risco potencial de aspiração pulmonar do material, carecendo, portanto, de perfeita coordenação. Embora possa ser iniciada voluntariamente, a deglutição progride de maneira autônoma e não pode ser interrompida. Na maioria das vezes é iniciada de modo inconsciente, independente de ingestão e inclusive ocorrendo durante o sono.

Muitos dos fenômenos vigentes na deglutição foram observados por cineradiografia, após o indivíduo ingerir suspensão radiopaca de bário. Sondas contendo transdutores pequeninos em vários pontos do trajeto oro-faringo-esofágico podem indicar as pressões vigentes durante e após a deglutição. Baseada nas regiões de trânsito do bolo

alimentar em direção ao estômago, a deglutição tem sido descrita em etapas.

Fase orofaringiana

Inicialmente, o alimento passa da boca para a faringe. A extremidade anterior da língua, ao se lançar para cima e para trás, empurra o bolo alimentar contra o palato duro. Ao mesmo tempo, o músculo milo-hióideo se contrai rapidamente e força o bolo em direção à faringe. Daí o bolo passa rápida (~1 s) e involuntariamente da faringe para o esôfago, graças a fenômenos síncronos. A contração contínua do músculo milo-hióideo e a posição da língua evitam a regurgitação alimentar para a cavidade oral. Por instantes são inibidos a inspiração e o reflexo de náusea. O palato mole eleva-se e fecha a região nasal posterior. A elevação da laringe e a aproximação das cordas vocais fecham a glote, obstruindo a passagem para a laringe. Ao pressionar a epiglote para baixo sobre o orifício laríngeo, a entrada do alimento nas vias respiratórias é prevenida, mas a remoção da epiglote não impede a deglutição. À medida que tais válvulas se fecham e a faringe se contrai, o bolo é propelido para o esôfago. Como resultado, a pressão no estreito faríngeo atinge 100 mm Hg.

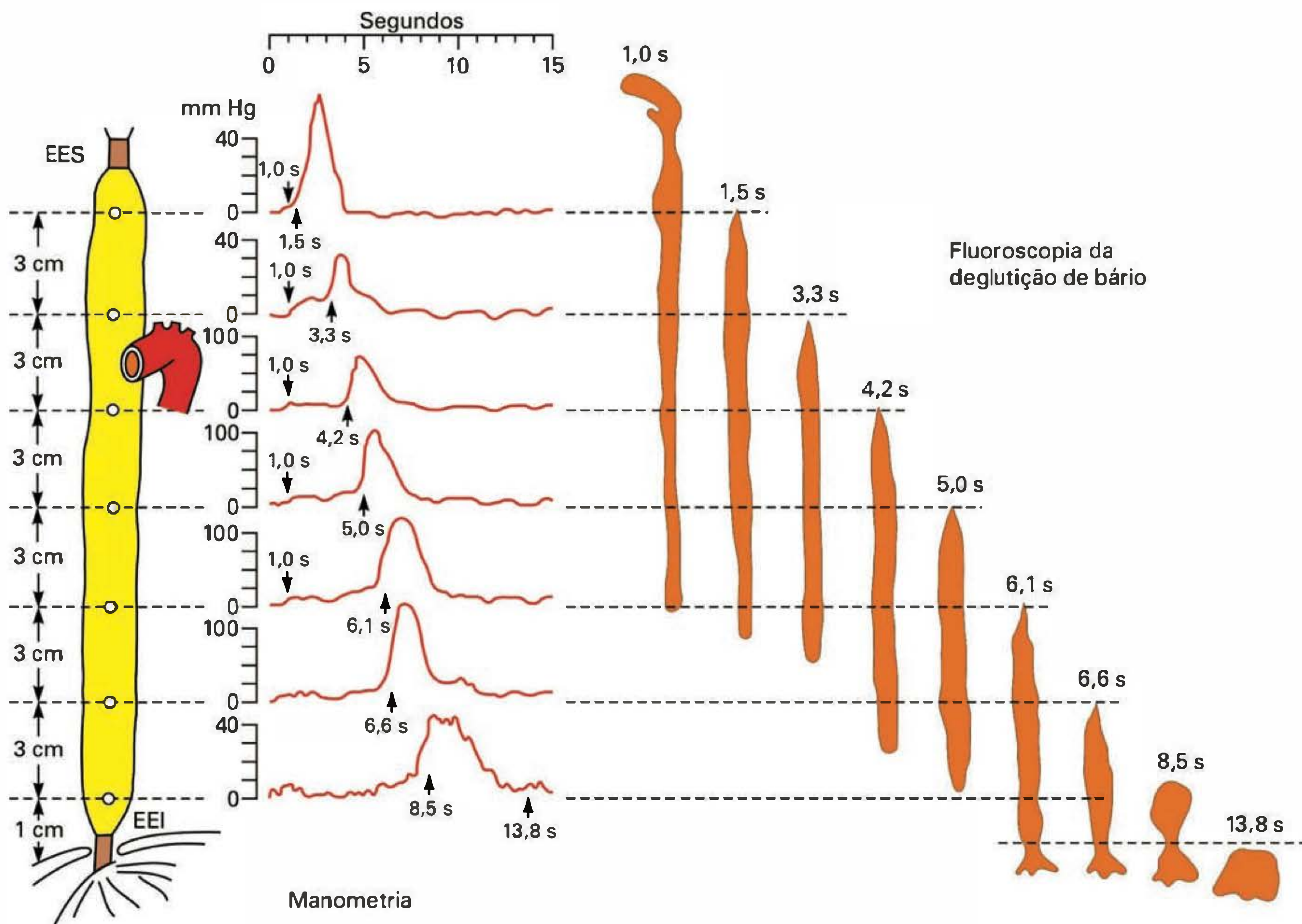


Fig. 43.7 Relação entre registros simultâneos de radioscopia e manometria em voluntário sadio durante a deglutição de 5 mL de bário. EES = esfíncter esofágico superior; EEI = esfíncter esofágico inferior. (Modificado de Kahrilas, Dodds, Hogan. *Gastroenterology*, 1988; 94:73.)

Fase esofagiana

Ao unir a faringe ao estômago, o esôfago atravessa o tórax, onde a pressão é subatmosférica. Esfíncteres situados nas extremidades velam o esôfago quanto aos conteúdos orofaringiano e gástrico.

Entre as deglutições, a entrada do esôfago está obstruída pelo **esfíncter esofagiano superior**, que é formado basicamente por uma faixa de músculo estriado em forma de "U" com origens em ambos os lados da cartilagem cricóide. À eletromiografia, o músculo cricofaríngeo contrai-se de forma tônica entre as deglutições, relaxando somente com a aproximação do *bolus*. A seguir, retrai-se de novo e a pressão intraluminal na região atinge até 150 mm Hg, prevenindo o refluxo esôfago-faríngeo.

Em humanos, embora a gravidade favoreça naturalmente o trânsito esofagiano, o esvaziamento do órgão se deve à motilidade do tipo peristáltica. Assim, a contração anelar da camada circular passa em forma de onda (de uns 4 a 8 cm de extensão) do esôfago proximal para o distal. Esta é precedida por outra onda de relaxamento, mas de difícil comprovação, pois o corpo do esôfago, em repouso, está normalmente dilatado. Ao gerar gradiente de pressão, a peristalse assegura o trânsito esofagiano (~10 s). À medida que a onda peristáltica progride distalmente, ela se torna mais lenta e diminui a taxa de variação da pressão intraluminal.

A **peristalse** é classificada em **primária** ou **secundária**. A primária tem origem na deglutição. Já a distensão mecânica ou a acidez da mucosa esofagiana desencadeia a peristalse secundária, facilitando a remoção dos resíduos. Por outro lado, quando a deglutição se repete rapidamente, como numa golada de chope, a peristalse primária só ocorre após a última deglutição da série: é a **inibição deglutitiva**.

A porção mais distal do esôfago, o **esfíncter esofagiano inferior** forma, junto com o diafragma crural, zona de alta pressão (~25 mm Hg). Embora, em termos anatômicos, a junção esôfago-gástrica (2-4 cm) não tenha estrutura típica de esfíncter, ela exhibe contração tônica entre as deglutições. Isso se deve às propriedades miogênicas ou maior sensibilidade da junção à neurotransmissão excitatória colinérgica. Como a tensão basal da junção tende a ser 5 mm Hg maior que a pressão intragástrica, o refluxo da acidez gástrica é prevenido.

Logo após a deglutição, a pressão na junção esôfago-gástrica cai e assim se mantém enquanto a onda peristáltica atinge o esôfago distal, levando-o a esguichar o bolo alimentar no estômago. A seguir, torna o esôfago distal a se relaxar e o esfíncter inferior a se contrair, elevando a pressão ~70 mm Hg além do valor basal, e assim permanecendo (por cerca de 5 s), antes de retornar ao nível basal — prevenindo, assim, o refluxo gastroesofágico.

A regulação da deglutição e da peristalse

A estimulação do ramo interno do nervo laríngeo superior suscita a deglutição, envolvendo excitação e inibição seqüenciada de 25 pares de músculos da boca, faringe, laringe e esôfago — na forma de comportamento estereotipado. Considera-se que a seqüência e o ritmo da deglutição sejam determinados por um centro gerador de padrão localizado no bulbo ("**centro da deglutição**"), estimulado por receptores na boca e faringe.

Quadro 43.1 Anomalias na deglutição & peristalse

Distúrbios em qualquer das fases da deglutição ocasionam disfagia. Na **acalasia**, o esôfago exhibe padrão atípico de motilidade, com contrações incoordenadas ou espásticas, ou, ainda, o esfíncter inferior falha em se relaxar após a deglutição. Dada a dificuldade em passar ao estômago, o alimento tende a se acumular acima do esfíncter, dilatando o esôfago. Isso decorre de degeneração dos gânglios do plexo mioentérico, seja por origem idiopática ou seqüela de reação inflamatória na **doença de Chagas**.

Refluxo gastroesofágico do conteúdo cloridropéptico pode originar quadro de pirose, com dor epigástrica em queimação. Trata-se de queixa comum e bastante inconveniente a muitas pessoas. Em doentes sintomáticos, a pressão do esfíncter esofagiano inferior está reduzida, com frequência, a meros 10 mm Hg ou, por outro lado, a pressão intra-abdominal pode se elevar até suplantá-la, como acontece no último trimestre da gravidez, por conta da expansão uterina. A maioria dos indivíduos, mesmo saudáveis, apresenta, na peagametria de 24 horas, quedas frequentes no pH esofagiano — embora exibindo valores normais de pressão do esfíncter esofagiano inferior. Tais episódios são mais frequentes no período pós-prandial, quando o estômago se dilata à custa de encurtamento da junção esôfago-gástrica. Mediante miografia do diafragma crural e da junção esôfago-gástrica, foi enfim flagrado o **relaxamento transitório do esfíncter inferior** — fenômeno de causa ainda incerta.

A ativação seqüenciada da peristalse esofagiana depende de ação neural: a secção transversal do órgão não afeta o esôfago distal, que ainda se contrai no tempo próprio após a deglutição. Por outro lado, a vagotomia bilateral ao nível cervical paralisa-o totalmente. Em humanos, o terço superior do esôfago é dotado de fibras estriadas, inervadas pelo glossofaríngeo e vago com axônios semelhantes aos neurônios motores somáticos, terminando diretamente em placas motoras e ação contrátil bloqueada pelo curare. A despeito de tais propriedades, as fibras estriadas do esôfago são funcionalmente indistinguíveis das fibras lisas, pois contraem-se e relaxam-se lentamente, desenvolvendo baixo nível de tensão por 1-2 s. Após uma zona de transição no terço medial do esôfago, o terço distal é composto basicamente de fibras lisas. Nos dois terços inferiores, a musculatura do esôfago é inervada a partir do plexo mioentérico, cuja atividade excitatória e inibitória é modulada por fibras vagais pré-ganglionares colinérgicas. Daí haver peristalse residual no esôfago distal mesmo após a vagotomia. Já a neurotransmissão inibitória é do tipo não-adrenérgica, não-colinérgica, seja pela liberação de ATP, VIP ou NO.

MOTILIDADE GÁSTRICA

Além de servir de reservatório temporário para alimentos ingeridos, o estômago mistura-os às secreções gástricas e os tritura a ponto de liquefazê-los. Por fim, o quimo flui para o intestino delgado sob taxas que permitem digestão e absorção ótimas. Tudo isso se deve a arranjos complexos, sob influência neuro-humoral.

Relaxamento receptivo

A propriedade gástrica de armazenamento foi revelada em 1904 por Cannon, usando radioscopia. Em humanos sob jejum, o estômago proximal se mostra retraído, contendo um pouco de ar e cerca de 50 mL de secreção gástrica. Com as refeições há, simultaneamente ao relaxamento do esfíncter esofágico inferior, breve dilatação do estômago proximal (**relaxamento receptivo**), seguida de outra mais duradoura, advinda da distensão das paredes da víscera pelo volume recém-ingerido (**relaxamento adaptativo**). Assim, o fundo e o corpo gástrico acomodam alimentos em camadas segundo a densidade, incorporando refeições relativamente volumosas sem incremento expressivo na pressão intragástrica. Embora as fibras musculares lisas tenham natureza elástica, deslizando passivamente entre si ao serem estiradas, o aumento na complacência gástrica decorre principalmente de inibição reflexa por via vago-vagal da musculatura lisa do fundo e do corpo — sendo abolido fora do organismo. Tal fenômeno envolve **neurotransmissão não-adrenérgica não-colinérgica**, possivelmente do tipo NOérgica e/ou VIPérgica.

O estômago proximal também exibe contrações fásicas que geram pressão suave, mas suficiente para mover o conteúdo luminal para o estômago distal. Tal atividade surge após as refeições, ao cessarem os estímulos de relaxamento gástrico. A duração desse processo varia segundo o volume e a composição da refeição ingerida. Além do já mencionado efeito vagal inibitório sobre a complacência gástrica, a ingestão alimentar libera hormônios, como secretina, colecistocinina (CCK) e polipeptídeo inibitório gástrico (GIP) que contribuem para o relaxamento. Já as contrações do estômago proximal certamente dependem de fibras excitatórias colinérgicas.

Esvaziamento gástrico

Embora seja uma única víscera, o comportamento motor do estômago é bastante distinto nas porções proximal e distal. Ainda segundo Cannon, a trituração do alimento envolve quase somente a porção distal. Tal fato foi confirmado por Alvarez ao registrar, em 1922, um **eletrogastrograma**, cujo traçado é bem estável no estômago proximal enquanto o distal exibe despolarização cíclica. Em 1969, Code descreveu tais fenômenos com maior acurácia em cães acordados. Há um gradiente do potencial de membrana, que se torna mais eletronegativo desde o corpo gástrico em direção ao piloro. O estômago dispõe, no terço superior e na grande curvatura, de um **marca-passo**, responsável pelo ritmo elétrico básico. À medida que as contrações se dirigem ao piloro tornam-se mais intensas e velozes (~3 vezes por minuto em humanos). As espículas (e suas expressões na forma de contrações gástricas) são vigoradas pela estimulação vagal, enquanto a estimulação simpática as enfraquece.

Em 1822, o Dr. William Beaumont cuidou de Alexis St. Martin, ferido por tiro no hipocôndrio. Para sua surpresa, o paciente sobreviveu ao trauma, restando na parede abdominal uma fístula gástrica, através da qual pôde observar pela primeira vez o esvaziamento gástrico humano. Assim, verificou que a natureza do alimento ingerido determina o grau de dissipação do quimo pelo estômago: mais rápido para líquidos que para sólidos e mais rápido para carboidratos que para proteínas e para estas que lipídios. Em meados

do século XX, o advento da técnica de intubação gástrica de refeições-teste com corantes e a mensuração do conteúdo luminal permitiram caracterizar o esvaziamento gástrico como fenômeno reprodutível. Surgiram então relatos da influência da dimensão das partículas e do próprio volume da refeição ingerida, bem como da osmolaridade e da acidez na taxa de esvaziamento gástrico. Mais recentemente, o advento e ulterior refinamento da **cintilografia**, combinando isótopos emissores de radiação gama, geração e análise de imagens digitais, permitiram ampliar tais estudos, finalmente realizáveis de forma não-invasiva.

Cada refeição líquida evoca padrão peculiar de esvaziamento gástrico, ao sabor das suas propriedades (volume e composição). Todavia, padrões gerais estão definidos. O efluxo de soluções de baixa viscosidade dá-se tão logo sejam ingeridas, de modo exponencial e inversamente proporcional à osmolaridade, à acidez e ao teor de ácidos graxos de cadeia longa. Soluções eletrolíticas neutras e com osmolaridade similar à do plasma esvaziam-se rapidamente, enquanto as de osmolaridade ou acidez elevadas, ou ricas em triglicérides ou proteínas, esvaziam-se lentamente. Aliás, a própria taxa de esvaziamento gástrico de líquidos diminui com o tempo pós-prandial, embora inicialmente seja proporcional ao volume da refeição. Obtém-se, assim, relação linear entre a raiz quadrada do volume residual de um alimento no estômago e o tempo. Tal efeito do grau de distensão da víscera sobre o padrão de esvaziamento gástrico parece ter base física, pois o raio de um cilindro varia com a raiz quadrada do volume e

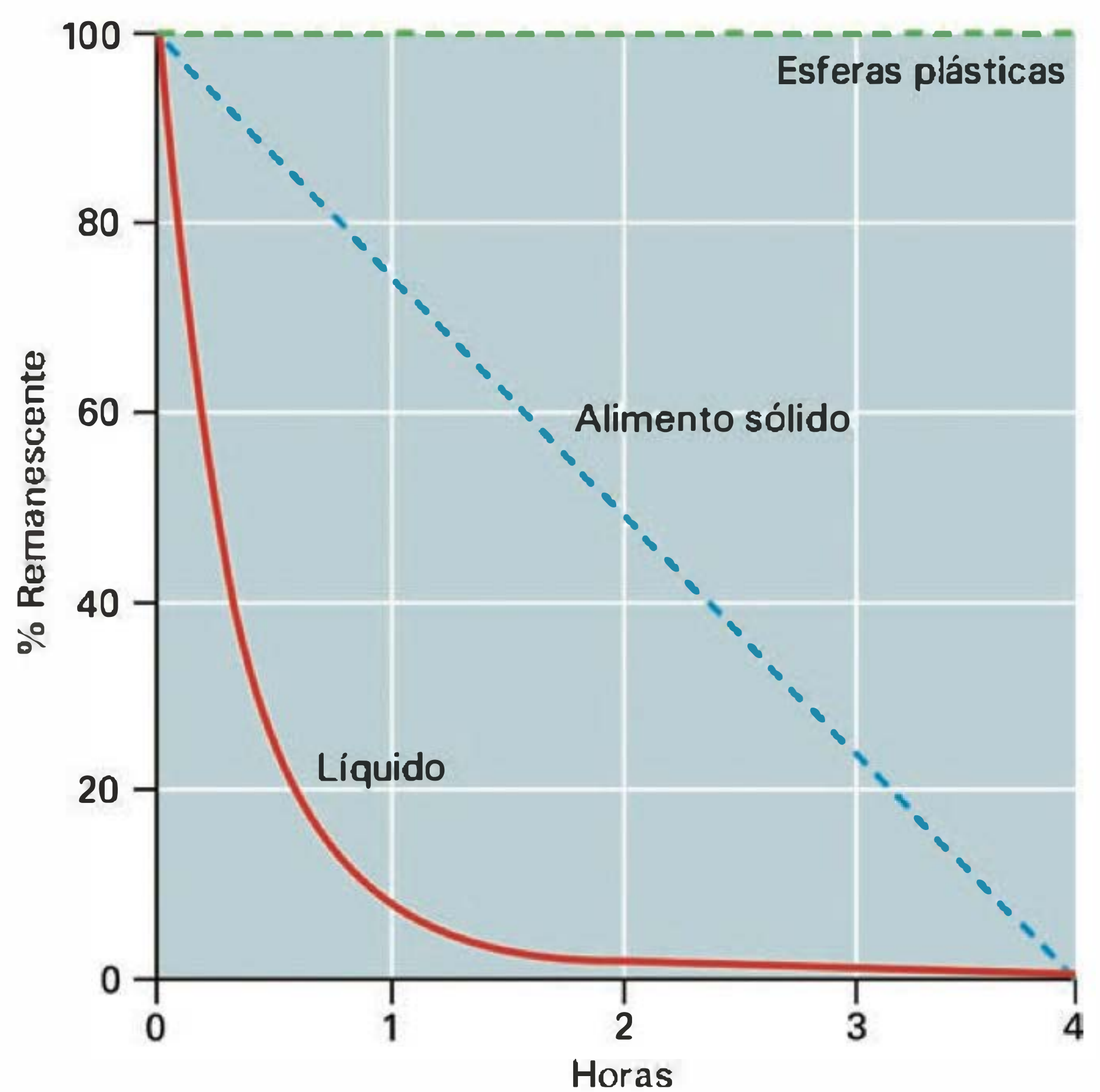


Fig. 43.8 Retenção fracional de três tipos de refeições ao longo do tempo em cães acordados. Linha sólida, solução de glicose a 1%. Linha hachurada, refeição sólida, fígado fatiado em cubinhos (1 cm de face). Linha tracejada, refeição indigerível, à base de esferas plásticas com 0,7 cm de raio. Todas as refeições foram marcadas com tecnécio, substância radioativa. (Modificado de Kelly *et al.* *Am J Physiol* 1980; 239:G71.)

a tensão circunferencial é proporcional ao raio (Lei de Laplace).

Os fatores responsáveis pelos padrões de esvaziamento gástrico estão descritos na equação $F = \Delta P / R$, que traduz os fenômenos hidrodinâmicos, sendo F a taxa de esvaziamento gástrico, ΔP o gradiente de pressão entre o estômago e o intestino delgado e R a resistência ao fluxo gastroduodenal de líquido. Em humanos sob jejum, as pressões intragástrica e intraduodenal são iguais à pressão intra-abdominal (~5-10 mm Hg), na maioria do tempo. Embora a ingestão pouco altere a pressão intragástrica (p. ex., 10 mm Hg de pressão intraluminal a mais por 2 L de água de coco ingerida), esta já basta para esvaziar grandes volumes de líquido no duodeno, cuja resistência ao fluxo é muito baixa: afinal, o piloro se mostra relaxado no intervalo das contrações, enquanto a pressão intraduodenal se mantém em níveis basais. Considera-se que a parcela do estômago envolvida na geração da pressão intraluminal necessária à evacuação de líquido seja o fundo e o terço proximal do corpo. A fundectomia acelera o esvaziamento gástrico de líquidos mas não altera a retenção fracional de sólidos.

O esvaziamento dos sólidos, por outro lado, depende da atividade motora do estômago distal. A cada 20 s surge, da zona de marca-passo, uma onda de contração (com 2-3 cm de extensão), que evolui com velocidade e intensidade crescentes, passando de 0,5 cm/s e suave depressão na parede do estômago proximal para alcançar o antro a 4 cm/s formando recorte profundo a ponto de ocluir o lúmen e elevar a pressão intragástrica até 150 mm Hg. As contrações antrais, além de impulsionarem o quimo em direção pilórica, atiram as partículas entre si ao turbilhonar o conteúdo gástrico, fragmentando-as ainda mais. Através do piloro passam somente partículas pequenas (raio < 1 mm), enquanto as maiores são retidas e retropropelidas para o corpo gástrico. Assim, os sólidos, caso ingeridos em grandes bocados, só são esvaziados após haver suficiente solubilização; daí o lapso entre o fim da ingestão de uma refeição e o início do esvaziamento de elementos sólidos. No caso de refeição mista (p. ex., pão com leite), pode haver influência do líquido ingerido: se tiver composição capaz de estimular mecanismos frenadores (alto teor de gordura), o esvaziamento do sólido será postergado. Por fim, vazam do estômago as partículas indigeríveis, horas após a última refeição.

A motilidade do estômago distal já foi comparada à “bomba” cardíaca, capaz de a cada “sístole antral” esguichar o quimo para o duodeno. Graças à combinação de achados radiológicos e manométricos, a impressão prevalente é de um “moinho” que tritura o alimento, embora também sirva de resistência. À medida que o quimo é moído para baixo, os pequeninos fragmentos solúveis se esvaziam junto da fase líquida, enquanto as partículas maiores permanecem retidas. Como o piloro se retrai vigorosamente ao mesmo tempo ou logo depois do antro terminal, o esvaziamento gástrico ocorre entre e não durante as contrações antrais. Por esta razão, na **antrectomia** ocorre nítido retardo na evacuação gástrica de sólidos, mantendo-se inalterada a retenção gástrica de líquidos.

O estômago transfere o quimo para o intestino delgado a um fluxo tal que não ultrapassa as capacidades de digestão e absorção, favorecendo a máxima incorporação dos

nutrientes. O intestino delgado dispõe de vários receptores na mucosa capazes de acionar mecanismos inibitórios (neurais e/ou humorais) do esvaziamento gástrico. No período pós-prandial, o efluxo gástrico tende a ativar um ou mais desses receptores de pH, osmorreceptores, receptores para glicose, lipídios ou aminoácidos. Assim, o ingresso duodenal de lipídios leva à dilatação do estômago proximal, redução da amplitude das contrações do antro e redução da frequência de contrações duodenais propulsivas, que concorrem para reduzir o esvaziamento gástrico — efeito, ao menos parcial, da liberação de CCK, pois é atenuado pelo uso prévio de loxiglumida, antagonista competitivo desse hormônio.

Embora seja importante marco anatômico, o papel funcional do piloro na regulação do esvaziamento gástrico é discutível. A excisão ou implantação de um tubo rígido no piloro não afeta os tempos de esvaziamento gástrico para uma vasta gama de refeições. Ao invés do esfíncter esofágico inferior, tonicamente contraído que, ao relaxar, deixa o *bolus* passar livremente, o piloro é uma abertura estreita, diminuída periodicamente pelas retrações geradas na camada circular, donde o tamanho da abertura pilórica determina o tamanho máximo da partícula que o atravessa. O antro, o piloro e o bulbo reagem de forma síncrona à onda de contração, que ao atingir o piloro, este se retrai e, em seguida, o bulbo duodenal. Além do piloro, o duodeno, cujo diâmetro é menor que o do antro, também impõe resistência ao efluxo gástrico. A motilidade duodenal oferece assim resistência expressiva, segundo a intensidade e o grau de coordenação com o antro e o piloro, de modo que o quimo jorra do estômago no curto período entre a oclusão completa do piloro e a contração do bulbo duodenal. Por outro lado, as contrações peristálticas por vezes desaparecem do duodeno, dando lugar a contrações estacionárias ou mesmo antiperistálticas, ocasionando refluxo duodenogástrico — condição potencialmente lesiva da bile à barreira da mucosa gástrica.

Regulação da motilidade gástrica

Vários mecanismos neurais e humorais envolvidos na regulação da secreção gástrica também afetam a motilidade. A distensão da víscera pelo alimento ocasiona secreção de gastrina que, por sua vez, pronuncia a força de contrações e aumenta a mistura do quimo (**reflexo gastrogástrico**). Já a taxa de esvaziamento gástrico é compassada, permitindo ao intestino delgado processar inteiramente a digestão e absorção do quimo, além de prevenir a regurgitação de conteúdo entérico para o estômago. Tais ambientes são bem diferentes: a mucosa gástrica é resistente ao ácido mas pode ser corroída pela bile, enquanto a duodenal, resistente aos efeitos da bile, não suporta a acidez.

É notória a inter-relação funcional entre o cérebro e o estômago. Estudos comportamentais indicam que o estresse pela exposição ao frio e as emoções, como medo e ansiedade, podem ocasionar retardo do esvaziamento gástrico. Já a distensão mecânica da víscera adia a ingestão de alimento em animais famintos. Por outro lado, com a desnervação extrínseca do estômago, a motilidade é logo abolida, mas após a convalescença a víscera volta a esvaziar o quimo, ainda que sob significativo retardo. Em tais condições, a sequência dos fenômenos contráteis se mantém,

embora débeis — indicando o papel crucial na motilidade gástrica dos nervos vagos. Estes dispõem de fibras eferentes tanto de baixo como de alto limiar: a ativação das fibras vagais de baixo limiar evoca contrações no fundo e antro gástricos, sensíveis à atropina, indicando serem vias colinérgicas; já a estimulação das fibras vagais de alto limiar relaxa o fundo e antro gástricos, por meio de mediadores não-adrenérgicos, não-colinérgicos, VIP ou NOérgicos. Em geral, fibras pós-ganglionares simpáticas terminam em gânglios entéricos onde a noradrenalina tem ação inibitória. A esplancnotomia aumenta a pressão intragástrica após a estimulação vagal. A autonomia residual da motilidade gástrica se deve então a: (i) presença dos plexos submucoso e mioentérico, entranhados no músculo liso; e (ii) propriedade intrínseca da musculatura lisa de se contrair ao ser distendida (**reflexo miogênico**).

Outros mecanismos participam do controle do esvaziamento gástrico, alguns originados nos intestinos. Normalmente, o quimo contacta gradualmente o duodeno, prevenindo assim a súbita irritação química, mecânica ou osmótica da mucosa. A inibição da motilidade gástrica pelos produtos da digestão alimentar, ácidos minerais ou soluções hipertônicas no duodeno decorrem, em geral, do **reflexo enterogástrico**, fenômeno de mediação vagal que é abolido parcial ou completamente pela vagotomia bilateral.

Tal inibição gástrica por soluções gordurosas e ácidas no duodeno persiste mesmo após a vagotomia, até no caso de bolsa gástrica (pequena secção desnervada do fundo mas com perfusão preservada e transplantada para o tecido subcutâneo da mama de um cão). Esta inibição não decorre sequer da eventual absorção dos produtos de digestão de lipídios, pois sua injeção EV não afeta a motilidade gástrica. Todavia, extratos ácidos da mucosa duodenal infundidos na veia inibem a motilidade gástrica. Dessa forma, por ocasião do contato da gordura com o duodeno, haveria a secreção de **enterogastrona**. Estudos posteriores identificaram esse hormônio como polipeptídeo inibitório gástrico (GIP), embora tanto a CCK como a secretina também inibam a motilidade gástrica. Por outro lado, o conteúdo luminal do estômago estimula neurônios mecanossensíveis conectados a neurônios efetores por diferentes interneurônios. A acetilcolina, as neurocininas (substância P) e a serotonina são agentes excitatórios, enquanto os principais agentes inibitórios são os opióides, a somatostatina, o VIP, o ATP ou o NO.

Embora o esvaziamento gástrico dependa em grande parte das condições duodenais, há influência de outras regiões do tubo digestório. A chegada, ao íleo distal, de gordura ou carboidratos complexos induz inibição marcante da motilidade do estômago e do delgado proximal (**reflexo ileogástrico**), sendo a retroalimentação negativa (**freio ileal**) mediada pelo peptídeo YY. A supradistensão dos intestinos também inibe as motilidades gástrica e entérica; é o **reflexo intestino-intestinal**. A estimulação dos nociceptores somáticos e viscerais também inibe os movimentos gástricos. Estados emocionais, como o medo e a raiva, poderiam, ainda, inibir a motilidade gástrica via liberação de ACTH.

Distúrbios no comportamento motor do estômago caracterizam diversas afecções importantes da prática médica. A própria transferência do alimento do estômago proximal para o distal estaria afetada em pacientes com **dispepsia**

funcional cuja distribuição intragástrica anormal do quimo ocasiona rápida distensão do estômago distal.

Doentes que sofrem de diabetes melito podem desenvolver neuropatia autonômica, a ponto de afetar a inervação extrínseca do TGI. Nesta condição, a lesão vagal ocasiona um quadro paradoxal com retardo no esvaziamento gástrico de sólidos, pela atenuação da contração antral (**gastroparesia diabética**), e aceleração no esvaziamento de líquidos, após a perda do relaxamento adaptativo. Já a antrectomia pode ter como seqüela a **síndrome de dumping**, na qual a ingestão de uma refeição-teste é seguida minutos após por náusea, palidez, sudorese e vertigem — sinais similares à síncope vasovagal. Embora a base fisiopatológica dessa síndrome ainda seja incerta, considera-se que a chegada de material nutritivo no duodeno leve à liberação exagerada de VIP, GIP e neurotensina, hormônios entéricos com importantes efeitos vasoativos.

VÔMITO

É a expulsão oral, repentina e forçada, do conteúdo gástrico e às vezes duodenal, sendo antecedida de náusea e eructação, além de ativação autonômica. Paralelamente, ocorrem salivação copiosa, palidez, sudorese fria, hipotensão arterial e taquicardia. A respiração é interrompida por instantes enquanto a vedação da nasofaringe e laringe impede a inalação de material. A principal força para a expulsão advém da contração dos músculos abdominais, mais do que das vísceras — a intoxicação pelo curare até evita a indução de vômito. No vômito, enquanto o estômago, desde o piloro até o cárdia, se torna flácido, a contração do duodeno inverte o gradiente normal da pressão intraluminal, levando ao refluxo intestino-gástrico (ou **peristalse reversa**). Contraem-se então de forma vigorosa o diafragma e a parede abdominal, enquanto o esfíncter esofágico inferior relaxa e o piloro contrai. A crescente pressão intraluminal expulsa, por fim, o conteúdo gástrico.

O vômito é um ato reflexo primitivo, coordenado no plano dorsal do tronco cerebral, próximo aos centros cardiovascular e respiratório. A aferência provém da faringe ou das vísceras como fígado, vesícula biliar, bexiga, útero e rins, bem como dos canais auditivos semicirculares ou do córtex cerebral. Quimioterápicos, anestésicos, digitálicos, opióides e outros fármacos podem induzir vômito, ativando zonas de gatilho no assoalho do IV ventrículo, ou **"centro do vômito"**. Daí partem os impulsos eferentes pelos nervos trigêmeo, facial, glossofaríngeo, vago e hipoglosso. A ablação da área postrema (órgão circunventricular afora a barreira hematocefálica) previne o vômito induzido pela administração sistêmica ou ventricular de substâncias eméticas sem afetar o vômito induzido pela gavagem com CuSO₄.

Apesar de ser o vômito um comportamento protetor ao remover substâncias potencialmente tóxicas, quadros prolongados podem induzir hemorragias esofágicas e estado de alcalose metabólica, devido à drenagem de ácidos do organismo.

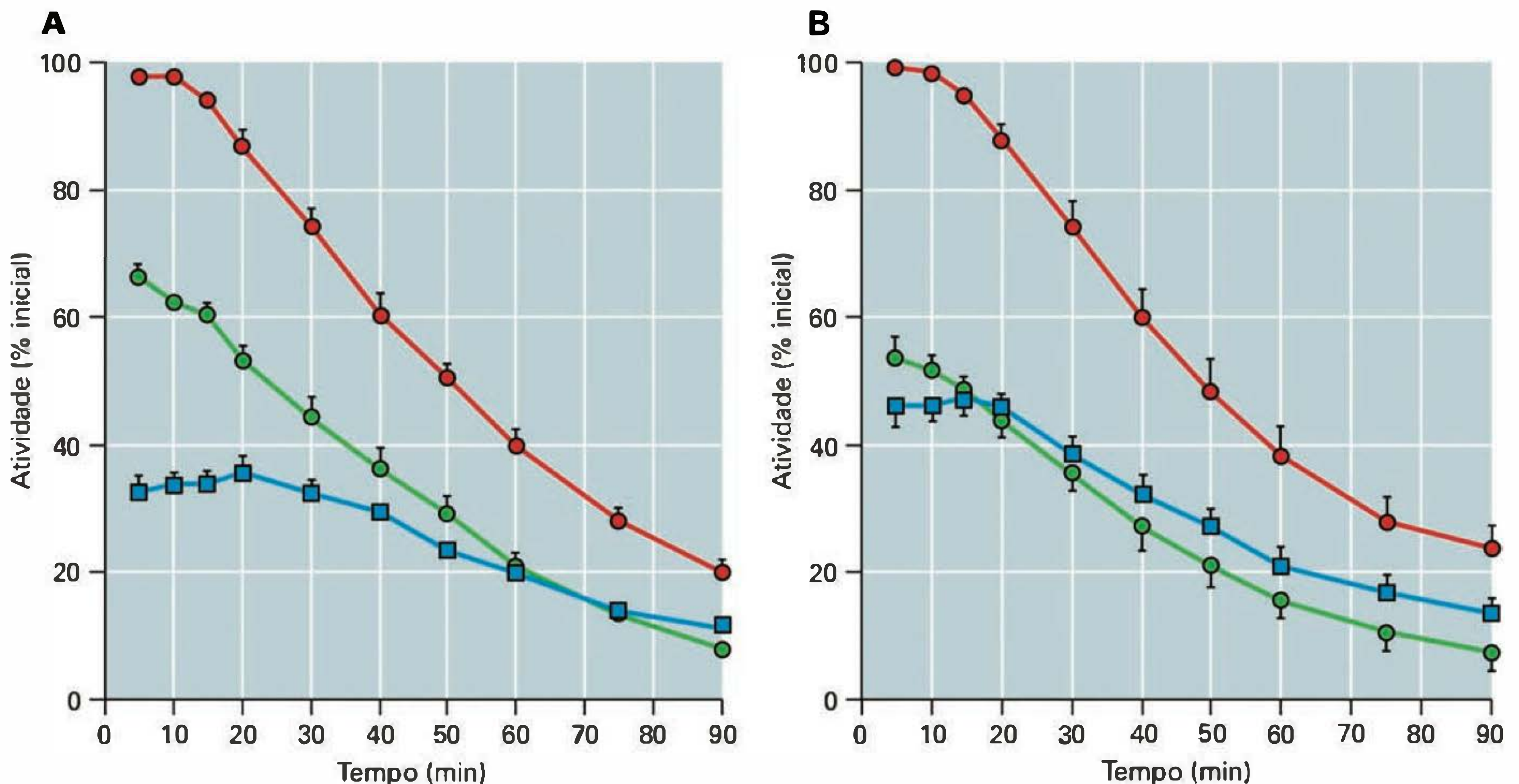


Fig. 43.9 Comparação das distribuições intragástricas de uma refeição mista ao longo do tempo no estômago proximal (círculos abertos) e distal (círculos fechados) em indivíduos saudáveis (A) e pacientes com dispepsia funcional (B). (Modificado de Troncon *et al. Gut* 1994; 35:327.)

MOTILIDADE DO INTESTINO DELGADO

Já parcialmente digerido pelo suco gástrico e liquefeito, o alimento atinge o intestino delgado humano (cerca de 4 m de extensão), onde se completa a maior parte da digestão. Devido à eficiente absorção dos nutrientes nos segmentos proximais do delgado, duodeno e jejuno, pouco resta de material no íleo de indivíduos sob jejum, daí os nomes de jejuno e duodeno, pela extensão de cerca de 12 dedos.

Tal como no estômago, a motilidade intestinal tem subjacente um ritmo elétrico básico. As ondas lentas se originam da região de marca-passo, ao nível do bulbo duodenal, de onde se propagam, tanto em direção longitudinal como radial. Caso a conjunção dos fatores atuantes num dado segmento eleve o potencial de membrana da musculatura até ao limiar, espículas se superpõem à onda lenta, ocasionando contração segmentar. Eventualmente, cada onda lenta se acompanha de potencial de ação e o segmento intestinal atinge, enfim, a frequência máxima das contrações. Há um **gradiente de atividade** na frequência do ritmo elétrico básico desde o delgado proximal ao distal: no duodeno humano é de 12 ciclos por minuto, no jejuno 10 por minuto e de 8 por minuto no íleo. Assim sendo, os conteúdos tendem a fluir no sentido anal e, em caso de ressecção de alças, essa tendência permite ao intestino remanescente manter comportamento motor praticamente normal.

Exceto quando há distúrbios no metabolismo tissular, a frequência do ritmo elétrico básico do intestino delgado se mantém sob notável constância, frente a diferentes situações cotidianas, seja quanto ao estado alimentar ou à vigília. Mas a força da contração associada à onda lenta é

bem variável: a estimulação vagal aumenta a segmentação intestinal, enquanto a estimulação simpática a diminui ou mesmo a anula. Tais efeitos notórios devem-se à influência dos neurotransmissores acetilcolina e noradrenalina, nesta ordem, sobre o número de espículas e a conseqüente força das contrações.

Padrões de motilidade intestinal

Tal como ocorre com as secreções entéricas, o padrão da motilidade do intestino delgado humano depende da condição alimentar: sob jejum o padrão de motilidade difere daquele no período pós-prandial.

O tempo necessário para completar o esvaziamento gástrico, a digestão e a absorção intestinal de uma refeição varia com seu tamanho, índice calórico e composição química — cerca de 4 h para um almoço comum de 500 kcal. À medida que o alimento deixa o lúmen, a atividade secretora e motora do TGI tende a voltar às condições basais. Na verdade, há interrupção quase total das contrações do intestino delgado por cerca de 90 min até surgir o **complexo motor migratório (CMM)**, atividade cíclica que percorre desde o estômago até o fim do íleo. Cada ciclo é composto de três fases consecutivas. Na fase I, as ondas lentas não atingem o limiar e, assim, não há geração de tensão. A seguir, uma proporção crescente das ondas lentas tende a se associar a potenciais de ação na fase II (~30 min). Na fase III (de 5 a 10 min), quase todas as ondas lentas atingem a despolarização e se expressam como uma salva de máxima atividade mecânica. Cada ciclo ocupa de 1,5 a 2 horas e migra progressivamente ao longo de cerca de 30 cm do tubo digestório de tal forma que, por ocasião

da chegada de um ciclo ao íleo terminal, em geral outro se inicia no estômago. A velocidade de propagação do CMM diminui do duodeno ao íleo (de 8 a 3 cm por segundo) e quando adormecemos. Cada frente de atividade motora parece se seguir de um aumento nas secreções gástrica, biliar e pancreática, de igual periodicidade. Como o tônus pilórico tende a ser menor sob jejum, o CMM varre assim o conteúdo gastrointestinal em direção aos cólons, livrando o TGI dos resíduos alimentares e restos celulares. Pacientes com distúrbios na progressão do CMM apresentam proliferação bacteriana no intestino delgado.

Assim que nos alimentamos, interrompe-se o CMM e passam a vigorar as **contrações de segmentação**. À radioscopia, vêem-se breves retrações e dilatações de segmentos intestinais, forçando o quimo a montante e a jusante. Tal padrão motor favorece a digestão dos alimentos ao misturar o quimo com os sucos digestórios (então secretados em maior volume) e a absorção dos nutrientes ao expor o quimo ao contato com os enterócitos. Tais contrações envolvem segmentos adjacentes (cerca de 2 cm) e ocorrem praticamente minuto a minuto, durante horas, em função da refeição ingerida. Dado o gradiente de atividade, o quimo se dirige aos cólons, embora lentamente. Nesta condição, vêem-se ainda movimentos rítmicos espontâneos das vilosidades (sobretudo retrações e extensões, feito pistão, mas também pendulares) que espremam os vasos quilíferos.

Regulação da motilidade do intestino delgado

No período pós-prandial, o quimo leva à liberação no TGI de vários hormônios com efeitos notáveis na motilidade. No jejum, quando o duodeno e o jejuno se tornam alcalinos, dá-se a secreção da **motilina**, peptídeo capaz de induzir de modo prematuro o CMM e cujos valores séricos seguem em fase com o CMM. A eritromicina tem grande homologia estrutural com a motilina, o que explicaria, ao menos em parte, queixas de dispepsia gastrointestinal em seus usuários. Já a exposição da mucosa duodenal aos aminoácidos ou ácido oléico aumenta a agitação das vilosidades, fenômeno que seria mediado pela viliquina (fator de estrutura desconhecida) ou pela ação local de mecanismos miogênicos ou de mediadores do plexo submucoso.

O próprio tubo digestório dispõe dos elementos essenciais para a coordenação da motilidade. Como notaram Bayliss e Starling, a desnervação da alça intestinal pela aspensão da serosa com cocaína não interfere na peristalse induzida pela distensão entérica por um tufo de algodão; donde a sua progressão pressupõe a intervenção dos plexos entéricos. A estimulação mecânica ou química pelo conteúdo luminal seria o principal fator para o início e a continuação da peristalse. Mesmo em alças desnervadas, a motilidade é afetada de modo evidente pela elevação da pressão intraluminal, introdução de soluções hipo ou hipertônicas, introdução de soluções ácidas ou nutritivas — efeitos inclusive abolidos pela anestesia da mucosa com cocaína, indicando as vias aferentes de tais fenômenos.

O intestino delgado tem, provavelmente, dois conjuntos de neurônios sensoriais. Um, ativado por estímulos na mucosa, é intramural. O outro, ativado pelo estiramento do músculo (ou mecanossensorio), tem corpos celulares no gânglio da raiz dorsal, sendo que aferentes vagais medeiam respostas fisiológicas em fibras de baixo limiar e aferentes

espinais medeiam respostas nociceptivas nas fibras de alto limiar (Aδ e C). Neurônios intrínsecos são essenciais à resposta fisiológica motora à alimentação, pois são numerosos e contactam interneurônios e motoneurônios. Células da mucosa liberam serotonina e são dotadas de receptores 5-HT₃ estimulatórios e 5-HT₄ inibitórios. Além das fibras de neurônios sensoriais, os interneurônios recebem aferência das células endócrinas e dos terminais pós-ganglionares de fibras nervosas extrínsecas. Neurônios sensoriais exibem conexões com a mucosa e fibras dos músculos circulares e se concentram junto às células intersticiais de Cajal. As fibras musculares são inervadas pelo plexo mioentérico. A camada longitudinal tem inervação excitatória enquanto a camada circular é inervada por neurônios inibitórios e excitatórios. Fibras aferentes extrínsecas que viajam junto aos nervos autonômicos transmitem a atividade sensorial do SNE, via vago e medula espinal, de volta ao SNC.

O **reflexo peristáltico** envolve primeiro a contração da musculatura longitudinal que encurta o segmento do intestino distendido e logo a seguir a contração da musculatura circular. No intestino desnervado, a aspensão de hexamônio, ao interromper a transmissão nos gânglios nervosos, previne a contração circular, embora a contração longitudinal persista. Isto sugere que o reflexo peristáltico envolve dois circuitos neuronais: um responde a estímulos intraluminais, sem a intervenção dos gânglios, desencadeando a peristalse pela ação na musculatura longitudinal, enquanto o outro, no qual os gânglios intervêm, auxiliaria a onda propagada a percorrer a musculatura circular. Segundo a **lei do intestino**, a peristalse percorre o intestino delgado em duas ondas: a de dilatação seguida de outra de retração, movendo assim o conteúdo em direção aboral. Embora a onda de contração seja facilmente verificada, a onda de relaxamento ainda é tema controverso. Em condições normais, o quimo se move lentamente (~1 a 2 cm/s) e progride por apenas 4 a 5 cm. A peristalse parece envolver um circuito neural polarizado, pois ao se retirar e inverter um segmento de intestino, mas mantendo-se a continuidade do TGI, o quimo passa a se acumular e distender o segmento: ou seja, movimentos propulsivos do intestino invertido progridem em direção oposta ao normal, impedindo o avanço do quimo.

Embora neurônios no plexo mioentérico tenham aspecto heterogêneo, parecem exibir repertório homogêneo de neurotransmissores. Todos os neurônios motores excitatórios expressam acetiltransferase e uma alta proporção deles co-expressa taquicininas, seja substância P ou neurocinina. Evidências farmacológicas obtidas pela estimulação elétrica de campo de tiras isoladas do intestino pré-tratadas ou não com antagonistas autonômicos sugerem haver um papel preponderante da via colinérgica na motilidade intestinal normal, fato confirmado pela notável propriedade constipante dos antimuscarínicos. Já os neurônios inibitórios exibem maior heterogeneidade. Embora haja um maior número de neurônios que expressam NOSintase, há neurônios que exibem receptores para VIP, ATP ou PACAP, com sobreposição variável. Há inclusive duas concepções de interação entre NO e VIP. Uma idéia seria a atuação em série, onde nervos liberam o VIP que estimularia a produção tanto em células musculares lisas como de terminais neuronais de NO, ocasionando o relaxamento pela ativação da guanilato ciclase. Outra idéia seria a atuação em paralelo do NO e VIP sobre diferentes receptores,

levando ao relaxamento por diferentes vias, a saber, guanilato e adenilato ciclases.

A influência dos nervos extrínsecos na motilidade intestinal é constatada facilmente por ocasião dos arcos reflexos. A distensão de um dado segmento do intestino tende a inibir a motilidade do tubo restante num **reflexo intestino-intestinal**, prevenido pela secção dos nervos esplâncnicos. Fenômeno similar ocorre pela distensão de regiões até mais distantes, como a anorretal (**reflexo ano-intestinal**). No caso de trauma abdominal, a irritação do peritônio provoca o **íleo paralítico**, afecção potencialmente grave pelo intestino atônico ou flácido, dada a inibição intestinal reflexa. Por outro lado, a chegada de alimento ao estômago ou ao intestino aumenta a atividade de alças intestinais isoladas, efeito esse abolido pela secção dos nervos extrínsecos do segmento — fenômeno conhecido como reflexo excitativo gastrointestinal ou **intestino-intestinal**.

O SISTEMA BILIAR

A bile produzida pelos hepatócitos é continuamente secretada nos canalículos biliares. Por meio do ducto hepático, a bile passa à árvore biliar, daí atingindo o duodeno através da papila de Vater.

Enchimento e esvaziamento da vesícula biliar

A observação ao raio X do abdome de cães famintos após a injeção EV de substâncias iodadas revelou o trajeto da árvore biliar desde o fígado, a vesícula e os ductos biliares. Em humanos sob jejum, a bile secretada distende progressivamente a vesícula, até cerca de 50 mL. Nessas ocasiões, embora a síntese biliar pelos hepatócitos seja contínua, quase nenhum volume de bile chega ao duodeno, indicando que há uma resistência à liberação de bile para o intestino delgado e o acúmulo da mesma na vesícula. Este fato é confirmado pela inserção de um cateter no **esfíncter de Oddi**, tornando contínuo o fluxo biliar. A resistência ao fluxo biliar pode ser determinada pela pressão necessária para forçar a bile através do esfíncter. Frente à resistência esfíncteriana, a bile contida na vesícula sofre importante transformação com a absorção de sais minerais e água (passando de cor marrom dourada para quase preta), fenômeno que pode levar à precipitação dos constituintes em cálculos biliares.

Quando o indivíduo ingere alimento, dá-se o esvaziamento vesicular numa série de contrações lentas. A pressão intraluminal chega a 30 cm H₂O, o que, em geral, suplanta a resistência esfíncteriana. Além disso, a vesícula e o esfíncter atuam como unidade funcional, pois quando aquela se contrai este se relaxa, sob ação da mesma CCK. A bile é liberada em jorros no duodeno em sincronismo com sua atividade motora, sendo o fluxo biliar interrompido nas contrações intestinais pela compressão do ducto.

Regulação do esvaziamento da vesícula biliar

O esvaziamento da vesícula biliar se inicia ainda na fase cefálica da digestão, indicando a influência reflexa na contração da vesícula tendo como via eferente o nervo vago, embora a motilidade vesicular persista normalmente em animais desnervados.

Valendo-se de cães sujeitos à circulação cruzada, verificou-se que a motilidade vesicular é dependente da ação

hormonal, pois ao injetar HCl no duodeno de um cão doador, a vesícula biliar deste não só se contraiu como, instantes depois, também ocorreu contração da vesícula do cão receptor. A vesícula biliar também se contraiu quando se infundiram extratos ácidos da mucosa duodenal. Assim, o quimo, ao entrar em contato com a mucosa intestinal, libera colecistocinina. Uma vez no sangue, tal hormônio atinge a vesícula biliar, onde estimula a contração. Posteriormente, notou-se que a pancreozimina exibe a mesma composição e estrutura da CCK, ambas atuando via receptores acoplados à proteína G, sendo doravante conhecidas como CCK-PZ. Substâncias que promovem o fluxo biliar são chamadas de colagogos e os elementos do quimo capazes de liberar CCK das células I duodenais são, em especial, os lipídios e seus produtos de digestão; as proteínas também são eficazes, mas os carboidratos não. Já os próprios ácidos biliares inibem, por sua vez, a liberação de CCK pela mucosa intestinal.

MOTILIDADE DO CÓLON & DEFECAÇÃO

Diariamente, passa pela válvula ileocecal cerca de 1,5 L de material semelhante a fezes diluídas, contendo apenas traços de glicídios, proteínas e lipídios ingeridos, dada a absorção quase completa nos segmentos iniciais do delgado. Além de extrair sais minerais e água desse material, o intestino grosso armazena, de modo temporário, os resíduos, como celulose e restos celulares. Os cólons abrigam ainda quantidade notável de microrganismos, alguns dos quais contribuem para nosso bem-estar ao sintetizarem fatores nutricionais, como as vitaminas K e do complexo B.

Esfíncter ileocecal

Cerca de 4 horas após o início do esvaziamento gástrico os resíduos chegam ao íleo terminal, cujos últimos 3 cm têm espessa camada muscular. Trata-se do **esfíncter ileocecal**, zona de pressão intraluminal maior que a do íleo e ceco adjacentes. O comportamento motor dessa região é melhor compreendido com a observação dos efeitos da distensão de balões implantados nos intestinos. A distensão mecânica do íleo dilata o esfíncter ileocecal enquanto a distensão do ceco o retrai, prevenindo o refluxo de material colônico. A peristaltase geralmente não é muito ativa no íleo, mas aumenta com a distensão alimentar do estômago (reflexo gastroileal). Já a chegada ao íleo de produtos da digestão da gordura ocasiona retardo do esvaziamento gástrico (reflexo ileogástrico), fenômeno conhecido como “freio ileal” e tendo como possível mediador o peptídeo YY.

Movimentos do cólon

O intestino grosso humano (cerca de 1,5 m de extensão) também exibe ritmo elétrico básico e movimentos vigorosos, sobretudo ao acordarmos e nos alimentarmos. Com a distensão do cólon proximal surgem contrações segmentares que movimentam o conteúdo para diante e para trás, por curtas distâncias. As haustrações formadas expõem o conteúdo à mucosa, facilitando a absorção de água e eletrólitos, restando uma massa pastosa. Embora os cólons absorvam água, não são essenciais para sua absorção no tubo digestório — tanto que indivíduos sujeitos à colostomia sobrevivem em perfeito balanço hídrico. Dos 8,5 L

de material que transitam diariamente pelo TGI humano, cerca de 7 L são absorvidos ao longo do intestino delgado, e de 1,5 L que ultrapassa a válvula ileocecal, apenas 100 mL são normalmente eliminados nas fezes. Não obstante, os cólons apresentam grande reserva funcional, pois só ocorre diarreia quando o fluxo ileocecal ultrapassa 4 L/dia.

Ocasionalmente, há contração maciça do cólon proximal que impulsiona o conteúdo para o cólon distal, acumulando os materiais fecais na porção sigmóide. Descritos originalmente por radioscopia, tais **movimentos de massa** (três a quatro vezes por dia) decorrem de contração envolvendo de forma simultânea extensão relativamente grande dos cólons e elevando bastante a pressão intraluminal (~100 mm Hg). Analgésicos opióides e antiácidos à base de alumínio têm ação constipante ao diminuírem a frequência de tais movimentos de massa.

Em geral, o material fecal leva cerca de 18 h após deixar o intestino delgado para chegar ao cólon distal, onde permanece (~36 h) até ser evacuado. Apesar de o reto estar normalmente vazio, uma contração de massa a propelir o conteúdo fecal e a resultante distensão retal ocasionam a defecação. Embora ocorra de forma automática, o ato de defecar está sujeito à modulação voluntária. Tal como se dá em outros segmentos do TGI, a dilatação dos músculos lisos do cólon distal e esfíncter anal interno dependem do plexo intramural, pois a agenesia de gânglios entéricos na região induz grave obstipação em neonatos com megacólon congênito. Já o esfíncter anal externo, dotado de musculatura estriada, se relaxa voluntariamente de acordo com as regras sociais. Outro importante aspecto é a **manobra de Valsalva**, onde a expiração contra a glote fechada e a contração dos músculos abdominais pode exercer parte substancial da força na evacuação. Vale ainda salientar que o relaxamento dos músculos do assoalho pélvico tende a retificar o canal, ajudando assim a impedir o prolapso retal e anal.

A adição de fibras vegetais à dieta facilita a expulsão do bolo fecal, ao aumentar a distensão colônica e a estimulação de mecanorreceptores. Por sua vez, os polissacarídeos retêm água, que amolece as fezes e torna sua passagem através do ânus mais suave — importante fator de alívio para pacientes com hemorroidas que sofrem de obstipação.

Regulação da motilidade do cólon

É notória a influência do sistema nervoso central no comportamento motor dos cólons, em especial nas situações de estresse. Além de eritema, as atividades mioelétricas dos cólons e reto aumentam, o trânsito colônico se abrevia, despertando o desejo de evacuação. Embora seja fenômeno muito complexo, em indivíduos com predisposição genética, o estresse “patológico” parece realçar circuitos neurais a ponto de torná-los vulneráveis. Fatores físicos (infecções entéricas ou trauma) e/ou psicológicos (medo) podem exacerbar tais circuitos. Relatos de renitente inflamação crônica na mucosa, com aumento na permeabilidade intestinal e hiperplasia de células enterocromafins, após a erradicação de infecção entérica, corroboram com a idéia de resposta fisiológica inadequada à inflamação aguda do TGI. Das diversas respostas neuro-humorais, ressalte-se a elevação no liquor dos níveis do fator liberador de corticotrofina (CRF), dada a capacidade de retroalimentação positiva nos núcleos noradrenérgicos centrais.

O cólon proximal possui alto grau de autonomia, atuando de forma relativamente normal mesmo após desnervação vagal. Seus movimentos são provavelmente desencadeados pela distensão colônica, mas também podem ser iniciados de modo reflexo quando o alimento penetra no estômago ou duodeno. Tais reflexos (**gastrocólico** e **duodenocólico**) são, em geral, mais exuberantes logo após volumoso desjejum e são seguidos com frequência pelo desejo de defecar.

Já o cólon distal é mais dependente da inervação extrínseca: a secção de tais nervos abole a motilidade colônica. Ainda assim, os movimentos retornam após algum tempo e surge um simulacro de defecação. Em condições normais, o ato de defecar está sob controle voluntário. Embora a estimulação de regiões do tronco cerebral ocasione evacuação, se a medula espinal for seccionada na região torácica, após o período de choque espinal, a defecação ainda ocorre, mas sem controle voluntário. Já a secção na região sacral torna a defecação muito imperfeita. Considera-se, portanto, a medula sacral como local de coordenação reflexa da defecação. A distensão retal induz impulsos que passam às fibras aferentes dos nervos pélvicos para a medula sacral, de onde fibras parassimpáticas vão ter ao cólon distal e aos esfíncteres anais. O nervo pélvico provê fibras eferentes para o cólon distal e o esfíncter anal interno, enquanto as do esfíncter anal externo provêm do nervo pudendo. Assim, a atividade parassimpática converte o fraco reflexo mioentérico em potente ato de defecar. Se a evacuação sofrer inibição a partir de centros nervosos mais altos, o reto relaxa, dissipando o estímulo da distensão e adiando a defecação.

Tal como se passa em outros segmentos do TGI, os nervos intrínsecos que liberam ACh ou substância P estimulam a motilidade colônica enquanto os nervos extrínsecos que liberam purinas, VIP ou NO a inibem. Já a atividade nervosa aferente oriunda dos cólons e reto tem importante impacto funcional: a obstipação voluntária retarda o esvaziamento gástrico em voluntários sadios (**reflexo colico-gástrico**) enquanto pacientes que sofrem de constipação crônica tendem a apresentar maior limiar sensorial à distensão colônica.

Aspecto desconcertante da motilidade colônica é a eliminação diária de gases (~500 mL) oriundos do ar deglutido, da neutralização da acidez gástrica e dos processos da fermentação bacteriana. Além de CO₂, O₂, H₂, CH₄ e N₂ há substâncias como ácidos graxos, enxofre, indol e escatol que dão o odor típico dos flatos. Embora a distensão gasosa possa facilmente estimular a motilidade dos cólons, pouco se sabe dos mecanismos envolvidos na sua continência.

LEITURA ADICIONAL

1. Johnson LR. *Gastrointestinal Physiology*. 6th ed., St. Louis: Mosby, 2001.
2. Ponte de Souza MHL, Oliveira RB. Esvaziamento gástrico. In: Castro LP, Coelho LGV (eds.). *Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap. 44, 2004.
3. Sarna SK. Myoelectric and contractile activities of the gastrointestinal tract. In: Schuster MH, Crowell MD, Koch KL (eds.). *Atlas of Gastrointestinal Motility in Health and Disease*. 2nd ed., London: Hamilton, Chap. 1, 2002; pp. 1-18.
4. Smith ME, Morton DG. *O Sistema Digestivo*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
5. Szurszewski JH. A 100-year perspective on gastrointestinal motility. *Am J Physiol* 1998; 274 (G37):G447-53.

SECREÇÕES DO SISTEMA GASTRINTESTINAL

Sonia Malheiros Lopes Sanioto

Sistema gastrointestinal
Secreção salivar
Secreção gástrica
Secreção exócrina do pâncreas
Secreção biliar

SISTEMA GASTRINTESTINAL

O sistema gastrointestinal (SGI) é constituído pelo trato gastrointestinal (TGI) e pelas glândulas e órgãos anexos ao trato. As secreções das glândulas salivares e gástricas, do pâncreas, e a secreção biliar dos hepatócitos são lançadas na luz do TGI. Com exceção da secreção biliar, as outras secreções contêm enzimas que hidrolisam carboidratos, gorduras e proteínas e soluções eletrolíticas importantes para a ação enzimática e para a regulação do pH e da tonicidade do conteúdo da luz do TGI. As enzimas salivares e gástricas iniciam a hidrólise dos alimentos que é finalizada nas porções proximais do delgado (duodeno e 100 cm iniciais do jejuno) pelas enzimas pancreáticas e pelas enzimas da borda em escova dos enterócitos. Nesses segmentos intestinais ocorrem, também, os principais processos absorptivos dos metabólitos, vitaminas, água e eletrólitos.

Os processos secretórios serão abordados neste capítulo segundo a topografia céfalo-caudal das glândulas e dos órgãos secretores.

SECREÇÃO SALIVAR

A saliva é volumosa e hipotônica em relação ao plasma. A saliva é um líquido que contém eletrólitos e outros componentes secretados principalmente pelas glândulas salivares maiores, as parótidas, submaxilares e sublinguais. Participam, também, de sua composição, fluido gengival, dedritos celulares, microrganismos da cavidade oral e o fluido secretado pelas várias glândulas menores presentes na mucosa oral. A saliva é extremamente importante na higiene, saúde e conforto da cavidade oral.

A secreção salivar difere das outras do SGI pelas seguintes características:

- O volume da secreção salivar é elevado, superando muito o peso das glândulas. É secretado de 1 a 1,5 L de saliva por dia. Considerando os pesos relativos das glândulas salivares e do pâncreas, a secreção salivar é 50 a 70 vezes superior à pancreática.
- As glândulas salivares têm fluxo sanguíneo elevado, cerca de 10 vezes superior ao do músculo esquelético em atividade e, como consequência, apresentam alta taxa metabólica.
- O fluxo salivar é regulado unicamente pelo SNA, ao contrário das outras secreções do SGI, que têm regulação neuro-hormonal.
- A saliva final é hipotônica em relação ao plasma; as secreções gástrica, pancreática e biliar são isotônicas.

Xerostomia é uma neuropatia congênita ou causada por lesão dos nervos cranianos VII e IX, resultando na ausência de secreção salivar ou “boca seca” crônica. Ocorrem lesões das mucosas oral e esofágica por ausência do efeito lubrificador da mucina e aumento da incidência de cáries dentárias por processos infecciosos devido à ausência de anticorpos, de substâncias bactericidas e bacteriostáticas da secreção salivar.

As glândulas salivares maiores são túbulo-acinares

Os três pares de glândulas salivares maiores, as **parótidas**, as **submaxilares** e as **sublinguais**, produzem aproximadamente 90% da secreção salivar total. As submaxilares e as sublinguais são responsáveis por aproximadamente 70% do fluxo salivar basal (não estimulado), enquanto as parótidas respondem por 15 a 20% e as glândulas salivares menores, por 5 a 8%. Entretanto, as parótidas e as submaxilares são responsáveis por 45 a 50% do fluxo salivar estimulado pela presença de alimento na cavidade oral, enquanto a contribuição das outras glândulas é menor.

As parótidas e as submaxilares secretam proteínas e mucina e são, assim, glândulas mistas, enquanto as sublinguais secretam apenas mucina.

A estrutura da glândula mista submandibular humana está esquematizada na Figura 44.1. As células acinares são mantidas unidas pelos complexos juncionais, tendo como elementos estruturais apicais as *tight-junctions*; as células acinares intercomunicam-se por *gap-junctions*. Os ácinos são envolvidos por células mioepiteliais alongadas contendo filamentos de miosina e actina que, ao se contraírem, expulsam a saliva primária que é drenada da luz dos ácinos para o sistema de ductos excretores.

A lubrificação do alimento pela **mucina (N-acetilglicosamina)** e pelas **proteínas ricas em prolina** protege a mucosa oral e os dentes da ação mecânica dos alimentos durante a mastigação e facilita o processo da deglutição.

A **diluição** e a **solubilização** dos alimentos pela saliva relacionam-se às funções descritas a seguir.

- **Gustação**, uma vez que a solubilização dos alimentos estimula as papilas gustativas.
- **Regulação da temperatura dos alimentos**; a diluição dos alimentos efetuada pela saliva resfria-os ou aquece-os.

- **Higienização**; a saliva remove restos de alimentos que se alojam entre os dentes.
- **Fonação**; o umedecimento da cavidade oral facilita a fonação.

Outras funções de proteção da cavidade oral e dos dentes pela saliva são as que se seguem.

- **Ação tamponante**; resulta do pH alcalino da saliva, protegendo a mucosa oral contra alimentos ácidos e os dentes contra os produtos ácidos da fermentação bacteriana. Durante as ânsias que precedem o vômito, a salivagem é grandemente estimulada, protegendo a mucosa oral do quimo ácido proveniente do estômago.
- **Ação bactericida**; a saliva secreta a **lisozima** que lisa as paredes de bactérias, o **SCN⁻** (sulfocianato), também com ação bactericida, e a **proteína ligadora de imunoglobulina A**, ativa contra vírus e bactérias.
- **Ação bacteriostática**; é efetuada pela **lactoferrina**, uma substância quelante de ferro, impedindo o crescimento de bactérias dependentes deste íon.

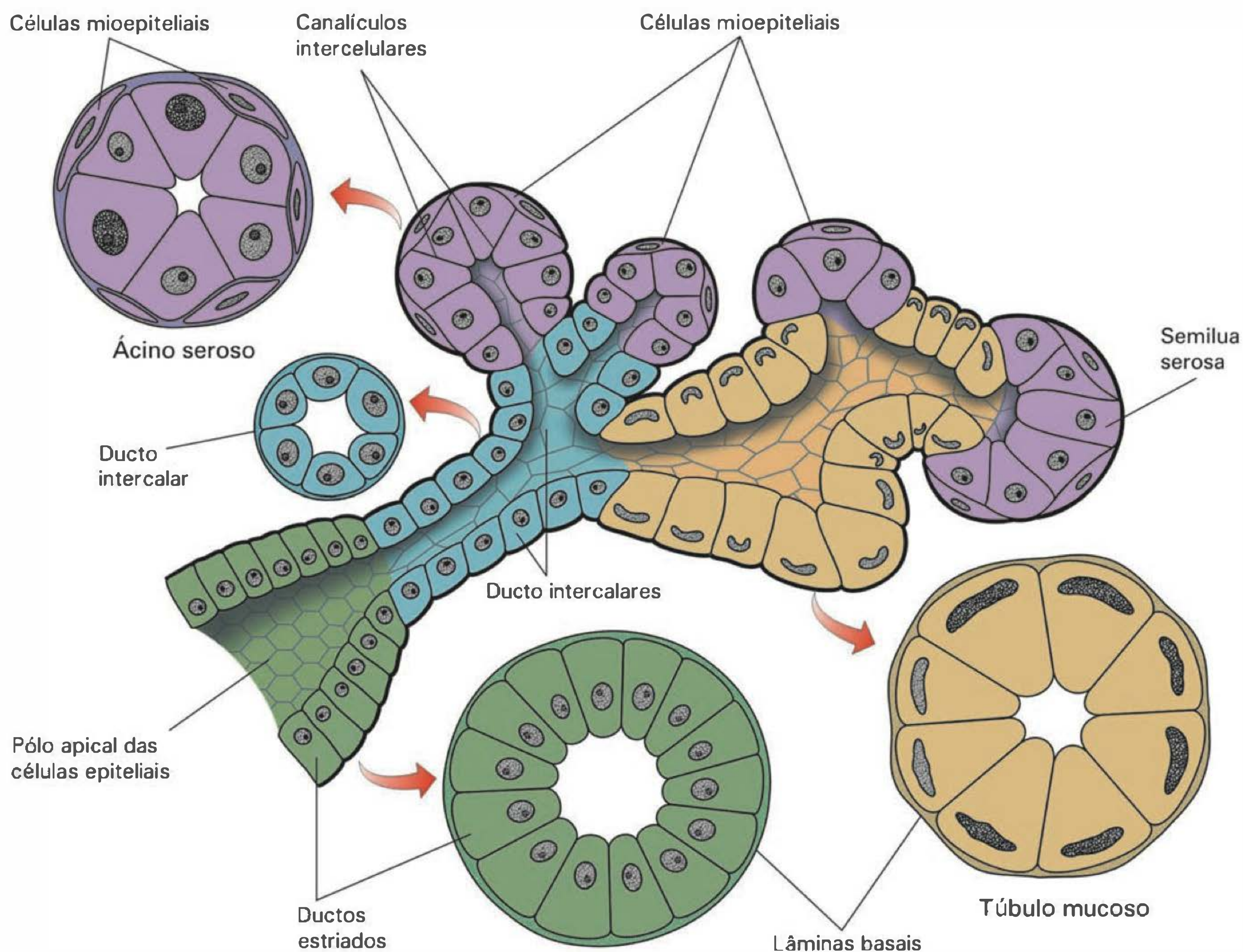


Fig. 44.1 Estrutura da glândula mista submandibular humana. (Modificado de Junqueira e Carneiro. *Histologia Básica*, 9.^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 271, 1999.)

- **Ação na cicatrização de feridas ou lesões da mucosa oral** efetuada pela secreção do **fator de crescimento epidérmico**, razão pela qual os animais instintivamente lambem suas feridas.
- **Ação antimicrobiana** efetuada pelas **proteínas ricas em prolina** que interagem com o Ca^{2+} e com a hidroxapatita, participando da manutenção da integridade dos dentes.
- **Incorporação de flúor e fosfato** aos dentes, uma vez que estes íons são captados do sangue e concentrados pelas glândulas salivares que os secretam.

A ação digestiva da saliva é efetuada pela α -amilase salivar e pela lipase lingual

A **α -amilase salivar (ptialina)** é sintetizada nas células acinares; é uma endoamilase que hidrolisa ligações $\alpha[1-4]$ -glicosídicas no interior das cadeias polissacarídicas. O pH ótimo para a ação da α -amilase é 7. Da ação da α -amilase sobre a cadeia polissacarídica resultam **maltose** (dissacarídeo), **maltotriose** (trissacarídeo) e as **α -limite dextrinas**.

A ação da α -amilase salivar na cavidade oral é de curta duração e é continuada no interior do estômago durante a fase de armazenamento do alimento no fundo.

A **lipase lingual** é secretada pelas **glândulas de von Ebner da língua** e hidrolisa triacilgliceróis que possuem ácidos graxos com cadeias curtas e médias, resultando em ácidos graxos livres e monoacilgliceróis. A lipase lingual difere da lipase gástrica porque esta é ativa em pH menor que 4, agindo, assim, apenas no interior do estômago.

A **calicreína** é outra enzima produzida no mesênquima das glândulas salivares, sendo liberada no meio intersticial durante a estimulação neural da secreção salivar. Esta enzima catalisa a produção de **bradicinina** a partir de proteínas plasmáticas específicas. A bradicinina é um potente vasodilatador, elevando o fluxo sanguíneo e a taxa metabólica das glândulas salivares. Também são secretadas na saliva pequenas quantidades de **RNAses**, **DNAses** e **peroxidase**.

O pH da saliva, quando o fluxo é baixo, é ligeiramente ácido, mas eleva-se com a estimulação do fluxo secretor devido ao aumento da secreção de HCO_3^- , que pode chegar a valores de até 100 mM, conferindo à saliva pH próximo a 8. Assim, o principal ânion da saliva final é o HCO_3^- e o principal cátion é o Na^+ , em concentração inferior à do plasma.

A estimulação parassimpática colinérgica inicia e mantém a secreção e a estimulação simpática noradrenérgica tem efeito bifásico

A estimulação simpática eleva inicialmente o fluxo secretor principalmente por contração das células mioepiteliais e potencialização do efeito da acetilcolina, mas como causa vasoconstrição, diminui, em uma segunda fase, a secreção salivar. A secreção é, portanto, de pequeno volume e viscosa, rica em muco e com alta concentração de K^+ e de HCO_3^- . Situações de estresse, medo, excitação e ansiedade causam “boca seca”.

Fatores exógenos e endógenos atuam sobre a secreção salivar

Inibem a salivação: fadiga, sono, medo e desidratação; estimulam a salivação: os reflexos condicionados (de Pavlov) que, no homem, são ativados por diferentes receptores (visuais, auditivos, olfativos), assim como por fatores psíquicos. Entretanto, o principal estímulo para a secreção salivar é a presença do alimento na boca, por ativação de mecano e quimiorreceptores das mucosas oral e faríngea.

Os mecanismos de ação dos fatores exógenos e endógenos sobre a secreção salivar estão representados na Figura 44.2.

Síndrome de Sjögren primária é uma doença auto-imune crônica e progressiva, afetando predominantemente o sexo feminino. Os anticorpos gerados reagem com as glândulas salivares e lacrimais, originando um processo inflamatório com infiltração de linfócitos, induzindo lesões nos ácinos e nos ductos secretores, com diminuição das secreções. Nas glândulas salivares há perda da expressão do contratransportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ nos ductos estriados. A síndrome pode ser, também, secundária a uma manifestação sistêmica de doenças auto-imunes como acontece na artrite reumatóide. Indivíduos com a síndrome desenvolvem xerostomia e queratoconjuntivite (olhos secos). As proteínas-alvo do ataque auto-imune não são determinadas, não havendo, assim, terapia específica para o tratamento da síndrome, que é feito com substâncias estimulatórias da secreção salivar, como metilcelulose. Quando o comprometimento é grave são utilizados corticóides e imunossupressores.

SECREÇÃO GÁSTRICA

O estômago tem funções secretórias, motoras e digestivas importantes, entretanto, não é um órgão essencial; indivíduos gastrectomizados podem sobreviver e manter uma nutrição adequada.

A estrutura da parede gástrica

A mucosa gástrica é altamente amplificada pelas **glândulas gástricas** que se abrem na superfície luminal do estômago em depressões ou *pits*, os quais se continuam formando o pescoço e o corpo das glândulas que se prolongam até a muscular da mucosa. A Figura 44.3A é um esquema das regiões secretoras do estômago; a 44.3B esquematiza a parede gástrica, mostrando a **mucosa**, a **lâmina própria**, a **submucosa** e a **muscular externa**; a 44.3C representa uma glândula gástrica heterocelular; os diferentes tipos celulares são mostrados na Figura 44.3D e são descritos a seguir.

- **Células mucosas superficiais**, colunares, localizadas nas aberturas das glândulas.
- **Células mucosas do pescoço das glândulas**.
- **Células indiferenciadas (regenerativas)**, que originam outros tipos celulares que migram para a superfície e/ou base das glândulas.

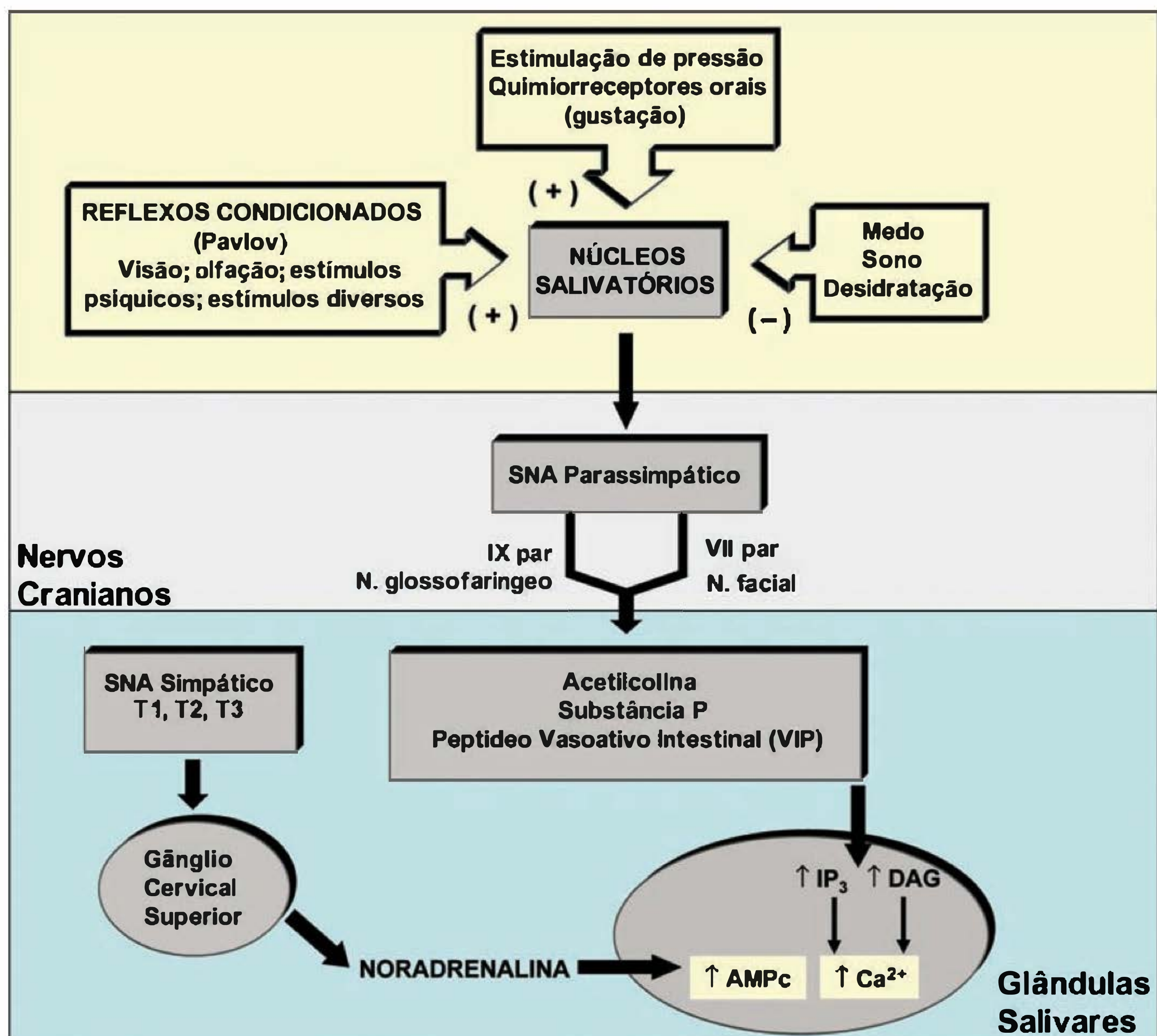


Fig. 44.2 Mecanismos de ação dos fatores exógenos e endógenos sobre a secreção salivar. IP₃ = inositol trifosfato, DAG = diacilglicerol.

- **Células parietais ou oxínticas**, secretoras de HCl e de fator intrínseco. Estas células sofrem modificações na organização do sistema túbulo-vesicular durante a estimulação para secreção (Figura 44.4).
- **Células principais ou pépticas**, secretoras de pepsinogênio.
- **Células endócrinas**, secretoras de gastrina e de somatostatina.

Do ponto de vista secretor, as diferentes regiões do estômago são: a **cárdia**, localizada logo abaixo do esfíncter esofágico inferior, contendo apenas glândulas secretoras de muco; a **região oxíntica**, no corpo do estômago, correspondente a 80% da sua área total, possuindo grande número de células parietais, além de células principais; a **região antro-pilórica**, contendo glândulas com células G que secretam gastrina e células D secretoras de somatostatina (Figuras 44.3A e D).

Durante o processo digestivo, a mucosa gástrica sofre intensa esfoliação e as células mucosas superficiais são substituídas por novas, a partir das células indiferenciadas do pescoço das glândulas.

O estômago secreta 1 a 2 L de suco gástrico por dia

Os componentes do suco gástrico, suas funções e sítios de síntese são descritos a seguir.

- **HCl**: pode ser secretado a taxas bastante elevadas durante a estimulação, alcançando um pH próximo a 1 ou 2. O pH luminal, nos períodos interdigestivos, é de 4 a 6. O pH ácido regula a secreção do pepsinogênio e a sua conversão a pepsina na luz gástrica. Tem função bactericida importante e, na sua ausência, aumenta a incidência de infecções do SGI. É produzido pelas **células parietais ou oxínticas** das glândulas gástricas do corpo do estômago.
- **Pepsinogênio**: produzido pelas células pépticas ou principais das glândulas do corpo e do antro do estômago. É lançado na luz gástrica na forma de pró-enzima, sendo hidrolisado a pepsina em valores de pH inferiores a 5; valores de pH menores do que 3 ativam rapidamente o pepsinogênio. A pepsina é uma endopeptidase que hidrolisa ligações no interior das cadeias polipeptídicas.
- **Lipase gástrica**: lançada na luz gástrica sob forma ativa, hidrolisa, em meio ácido, triacilgliceróis com cadeias médias e curtas de ácidos graxos. É produzida por células específicas das glândulas gástricas.
- **Muco**: dois tipos de muco são secretados pelo estômago. O muco secretado pelas **células superficiais** das glândulas gástricas retém o HCO₃⁻ secretado por estas mesmas células. Este muco forma uma

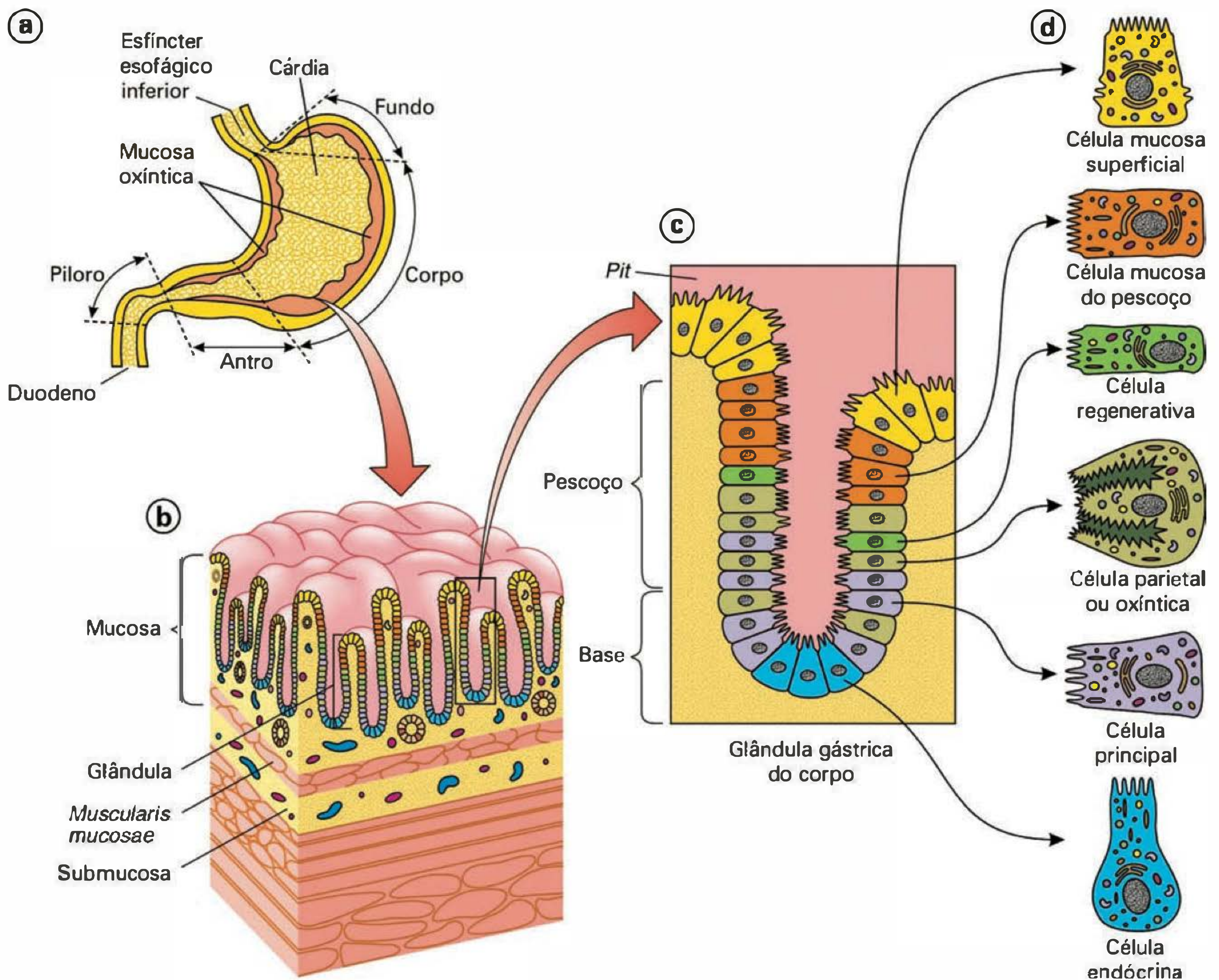


Fig. 44.3 (A) Regiões secretoras do estômago; (B) estrutura da parede gástrica; (C) glândula gástrica; (D) diferentes tipos celulares das glândulas. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1.^a ed. Elsevier Science, 2003, p. 892, fig. 41.01.)

camada sobre a superfície luminal do estômago, contribuindo para formar a denominada **barreira mucosa gástrica** que protege mecânica e quimicamente a superfície interna do estômago contra o HCl e a pepsina. O muco secretado pelas **células do pesçoço** é misturado aos alimentos, lubrificando-os, protegendo mecanicamente a mucosa gástrica durante o processo digestivo.

- **HCO₃⁻**: é secretado pelas **células superficiais mucosas** das glândulas gástricas.
- **Gastrina**: é um hormônio gastrointestinal produzido pelas células G das glândulas do antro. A gastrina, entre outras ações secretagogas e motoras, estimula diretamente a secreção de HCl pelas células parietais e tem efeito trófico sobre a mucosa gástrica.
- **Somatostatina**: atua de duas formas – com efeito endócrino quando secretada pelas **células D** do corpo gástrico e **parácrino** quando secretada pelas **células D antrais**, ambas localizadas nas bases das glândulas gástricas. Nas duas formas, a somatostatina inibe a

secreção de HCl. As células D antrais são estimuladas pela redução do pH luminal intragástrico enquanto as células D do corpo do estômago são reguladas por vias neurais e hormonais.

- **Histamina**: apresenta efeito parácrino, sendo secretada pelas **células enterocromafins** da lâmina própria do corpo gástrico. Estimula diretamente as células parietais.
- **Fator intrínseco**: é uma glicoproteína produzida pelas células parietais ou oxínticas. É necessário para a absorção da vitamina B₁₂ no íleo. De todas as secreções do estômago, é a única essencial. Na sua ausência, desenvolvem-se anemia megaloblástica ou perniciososa, além de alterações somestésicas.

A secreção ativa de H⁺ pela H⁺/K⁺ATPase pode ser inibida por omeprazol

O pH intragástrico, no estômago secretando maximamente, pode chegar a valores próximos a 1,0, estabele-

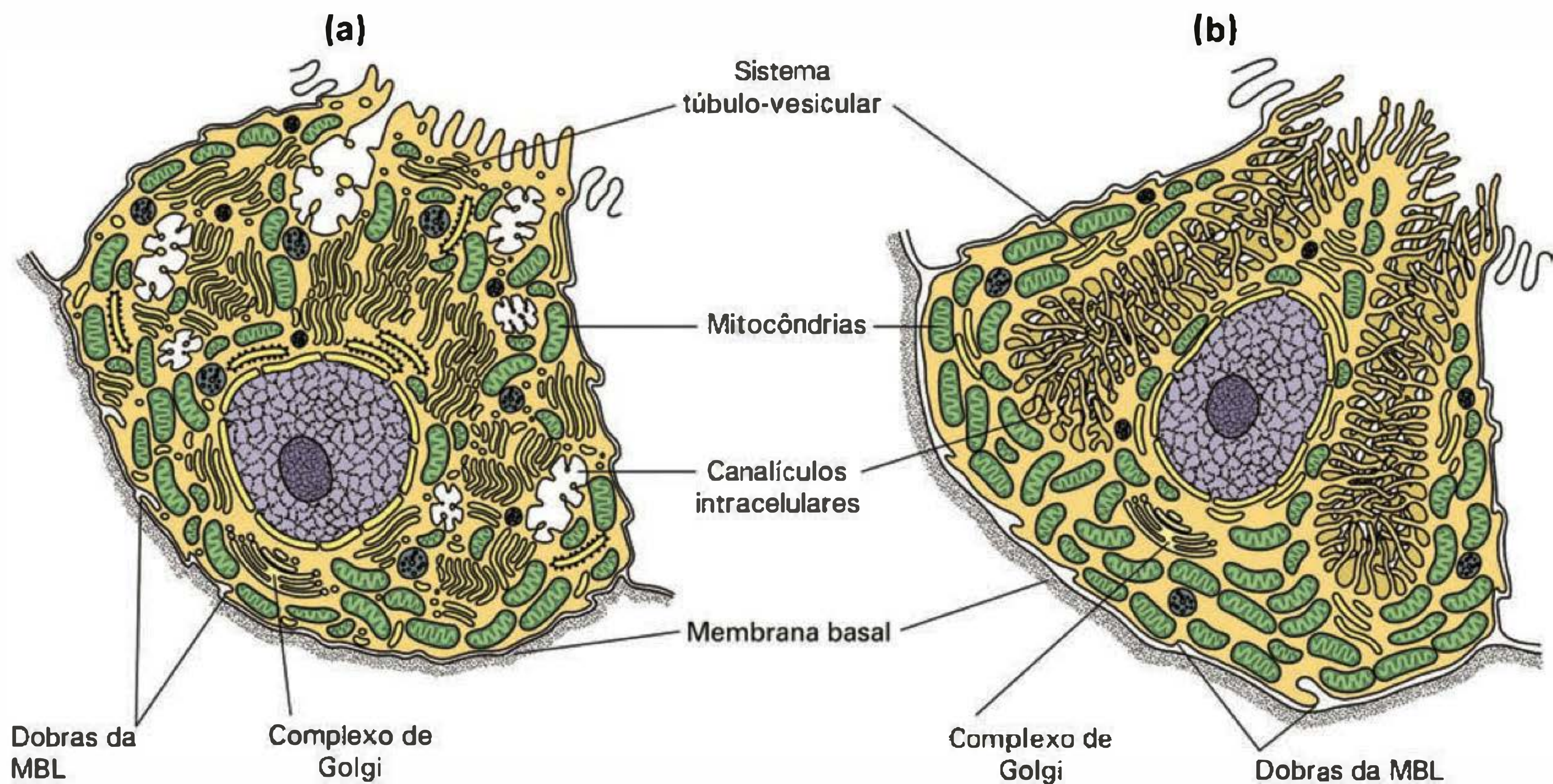


Fig. 44.4 Célula parietal não estimulada (A) e 10 minutos após estimulação (B). MBL = membrana basolateral. (Modificado de Berne & Levy. *Fisiologia*, 4.^a ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 588, fig. 38.10.)

cendo o mais elevado gradiente de potencial químico do organismo, uma vez que o pH plasmático é 7,4, significando que a concentração de H^+ na luz gástrica é 2.500.000 vezes maior do que a plasmática, o que indica um processo ativo para a secreção de H^+ . O H^+ provém da reação de hidratação do CO_2 resultante do metabolismo celular, gerando HCO_3^- e H^+ . Essa reação é catalisada pela anidrase carbônica (CA) que, no estômago secretando, tem sua atividade aumentada. Em altas taxas secretórias o CO_2 é proveniente também do plasma. O H^+ é secretado para a luz gástrica, em troca por K^+ transportado no sentido oposto, pela H^+/K^+ ATPase localizada na membrana luminal. O K^+ acumulado dentro da célula vaza através de canais específicos nas duas membranas, a luminal e a basolateral (Figura 44.5).

O HCO_3^- resultante da reação catalisada pela anidrase carbônica é transportado no sentido absorptivo para o plasma, em troca por Cl^- , por um contratransportador aniônico da membrana basolateral. Por este motivo, durante a secreção gástrica, o pH do sangue venoso no estômago eleva-se pela absorção de HCO_3^- , tornando-se maior do que o pH do sangue arterial. Esta elevação do pH sanguíneo é conhecida como fase alcalina pós-prandial e foi, durante muito tempo, associada à sonolência que parece ser determinada por variações circadianas.

A força movente para o influxo de Cl^- contra gradiente, através da membrana basolateral, é provida pelo transporte de HCO_3^- no sentido oposto. Com o influxo de Cl^- , a sua concentração intracelular eleva-se acima da sua condição de equilíbrio eletroquímico, sendo transportado passivamente via canais através da membrana luminal para a luz gástrica. O Cl^- , assim, é secretado para a luz do estômago contra gradiente eletroquímico, sendo o passo ativo deste transporte efetuado pelo trocador Cl^-/HCO_3^- da membrana basolateral.

Os mecanismos responsáveis pela secreção de HCl estão esquematizados na Figura 44.5. Drogas como os omeprazólicos ligam-se irreversivelmente a grupos sulfidrílicos da H^+/K^+ ATPase, inibindo a secreção de H^+ . Estas drogas são utilizadas no tratamento de úlceras pépticas e duodenais resultantes de hipersecreção de HCl.

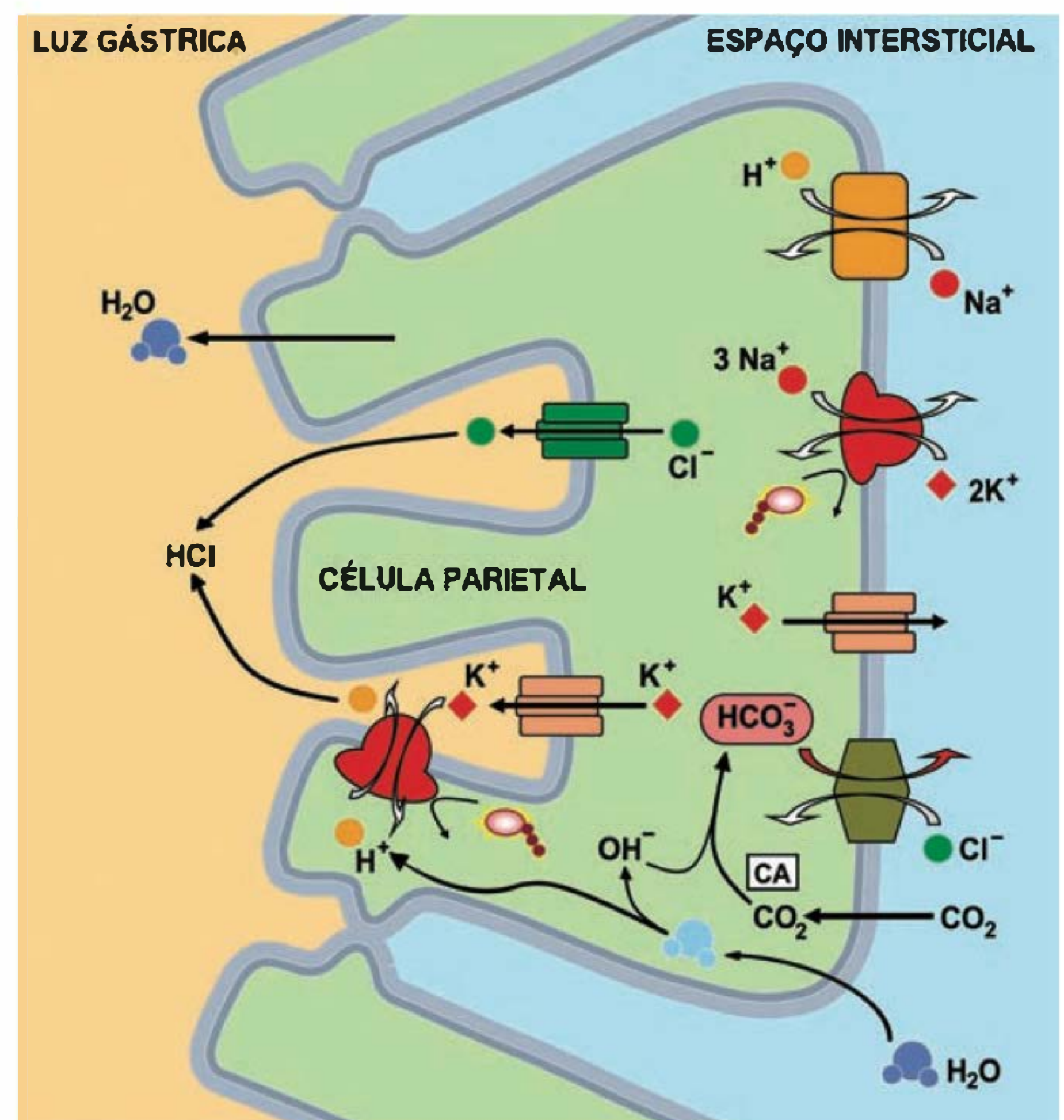


Fig. 44.5 Mecanismos de secreção de HCl pelas células parietais. CA = anidrase carbônica. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*, 1.^a ed. Elsevier Science, 2003, p. 894, fig. 41.04.)

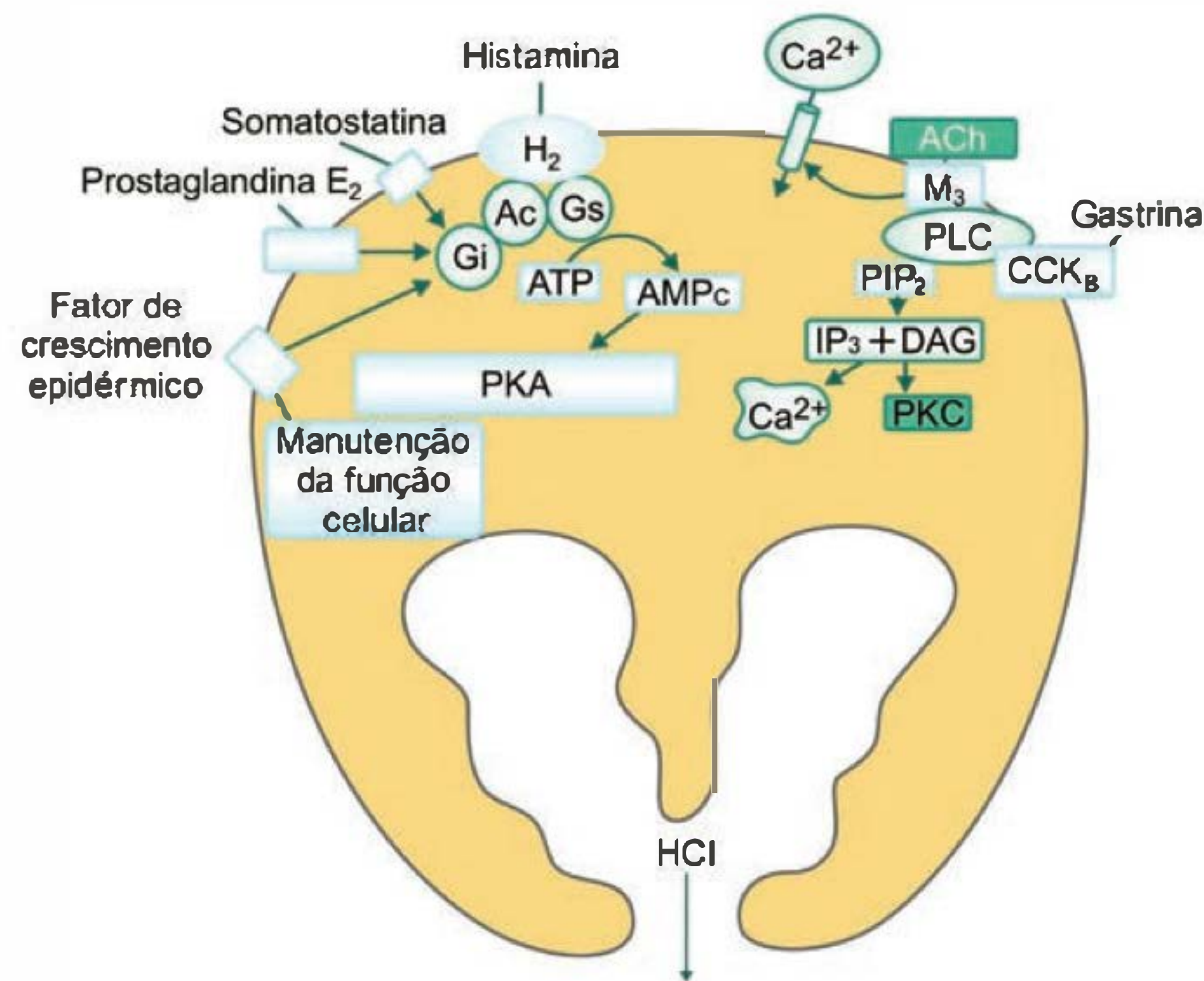


Fig. 44.6 Mecanismos de ação dos estimuladores endógenos da secreção de HCl nas células parietais. Ac = adenilato ciclase; ACh = acetilcolina; CCK_B = receptor para gastrina; DAG = diacilglicerol; Gi = proteína G inibitória; Gs = proteína G estimulatória; H₂ = receptor H₂; IP₃ = inositol trisfosfato; M₃ = receptores muscarínicos; PIP₂ = fosfatidilinositol bisfosfato; PKA = proteína quinase A; PKC = proteína quinase C; PLC = fosfolipase C. (Modificado de Beme & Levy. *Fisiologia*, 4.^a ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 592, fig. 38.15.)

Acetilcolina, gastrina e histamina são os estimuladores endógenos da secreção de HCl com ação direta nas células parietais

Os principais secretagogos (estimulatórios) da secreção de HCl, com ação direta nas células oxínticas, são **acetilcolina**, neurotransmissor parassimpático vagal, **gastrina**, hormônio sintetizado e secretado pelas células G do antro, e **histamina**, sintetizada a partir da histidina pelas células entero-cromafins. Esses três agonistas têm receptores específicos na membrana basolateral das células parietais: os receptores **muscarínicos** (M₃) colinérgicos, inibíveis por atropina; os receptores **para a gastrina** (CCK_B), inibíveis por proglumina, com igual afinidade para a gastrina e para a colecistocinina (CCK); e os receptores **H₂**, **para histamina**, bloqueáveis por cimetidina ou por ranitidina. Os três tipos de receptores são acoplados a diferentes proteínas G (Figura 44.6).

Tanto a acetilcolina como a gastrina, após se ligarem aos seus receptores acoplados às proteínas Gαq, ativam a fosfolipase C (PLC), que converte o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (IP₂) do folheto interno da bicamada lipídica da membrana em fosfatidilinositol-1,4,5-trisfosfato (IP₃) e diacilglicerol (DAG). O IP₃ age sobre reservatórios intracelulares de Ca²⁺ liberando-o para o citossol e ativando proteínas quinases (PKC) dependentes de calmodulina. Estas fosforilam proteínas específicas que irão estimular a secreção de HCl. O DAG ativa também PKC. A acetilcolina ativa diretamente canais para Ca²⁺ na membrana basolateral.

A histamina, ligando-se ao receptor H₂ acoplado à proteína Gαs, estimula a adenilato ciclase da membrana, gerando AMPc e proteínas quinases do tipo A (PKA), as quais fosforilam proteínas específicas que elevam a secreção de HCl. Tanto a elevação de Ca²⁺ intracelular como a de AMPc estimulam a incorporação das H⁺/K⁺ ATPase e dos canais para Cl⁻ na membrana apical das células parietais e ativam, também, os canais para K⁺ e Ca²⁺ da membrana basolateral.

Ocorre potencialização de efeitos entre a acetilcolina e a histamina e entre esta e a gastrina. A potencialização tem grande significado fisiológico, uma vez que pequenas quantidades de agonistas, agindo conjuntamente, induzem respostas secretoras mais pronunciadas.

Somatostatina, prostaglandinas e fatores de crescimento epidérmico são inibidores endógenos da secreção de HCl nas células parietais

Os inibidores endógenos da secreção de HCl, que agem diretamente nas células parietais, são **somatostatina**, **prostaglandinas das séries E e I** e o **fator de crescimento epidérmico (EGF)** que, ao se ligarem aos seus respectivos receptores, ativam proteínas Gi, inibindo a adenilato ciclase, a síntese de AMPc e a secreção de HCl, como mostrado na Figura 44.6.

As prostaglandinas e o fator de crescimento epidérmico apresentam efeito parácrino e inibem diretamente a secreção de HCl nas células parietais. A **somatostatina** tem dois mecanismos de ação: inibe a secreção de HCl diretamente nas células parietais e indiretamente a secreção de gastrina e histamina. Além disso, as células D do antro liberam somatostatina em resposta a valores baixos de pH intragástrico, inibindo as células secretoras de gastrina.

Acetilcolina e gastrina estimulam diretamente as células entero-cromafins e indiretamente as células parietais via histamina

Acetilcolina e gastrina, além de estimularem diretamente as células parietais, também estimulam as células entero-cromafins secretoras de histamina que possuem receptores para os dois agonistas (Figura 44.7). Agem, também, sobre mastócitos da lâmina própria, estimulando-os. A histamina é o mais potente estimulador da secreção de HCl.

A ausência do FI, acompanhada de acloridria, induz o aparecimento de **anemia perniciosa** ou megaloblástica com comprometimento da maturação das hemácias e alterações somestésicas. Como o fígado armazena a vitamina B₁₂ em quantidades que podem suprir o organismo por 3 a 4 anos, a anemia se estabelece muito após as alterações da mucosa gástrica terem se instalado.

A fase cefálica da secreção gástrica é responsável por 30% da secreção de HCl

Costuma-se analisar a secreção gástrica (e também a pancreática e a biliar) em fases baseadas nos locais de onde partem as estimulações que desencadeiam as secreções, embora haja sobreposição dessas fases em condições fisiológicas.

A **fase cefálica** da digestão gástrica pode ser desencadeada por reflexos condicionados tanto antes da ingestão do alimento como após a sua presença na cavidade oral. Antes da ingestão de alimentos ocorre a **fase psíquica** da secreção que responde por aproximadamente 30% da secreção ácida total durante a fase digestiva. A secreção eleva-se em resposta aos reflexos condicionados pavlovianos resultantes de estímulos olfatórios, visuais, auditivos, psíquicos e, também, por hipoglicemia. Esses estímulos ativam o centro motor do vago na medula oblonga que envia impulsos eferentes para o estômago. Durante a ingestão do alimento são estimulados quimio e mecanorreceptores da mucosa oral pela mastigação e, durante a deglutição, os receptores da faringe. Ainda durante a deglutição ocorre o relaxamento receptivo da região fúndica do estômago, permitindo o armazenamento do alimento sem elevação da pressão intragástrica. O relaxamento receptivo gástrico é mediado pelo vago. O alimento, dependendo da sua composição, pode ficar armazenado no fundo gástrico durante 1 hora a 1 hora e meia (Figura 44.9).

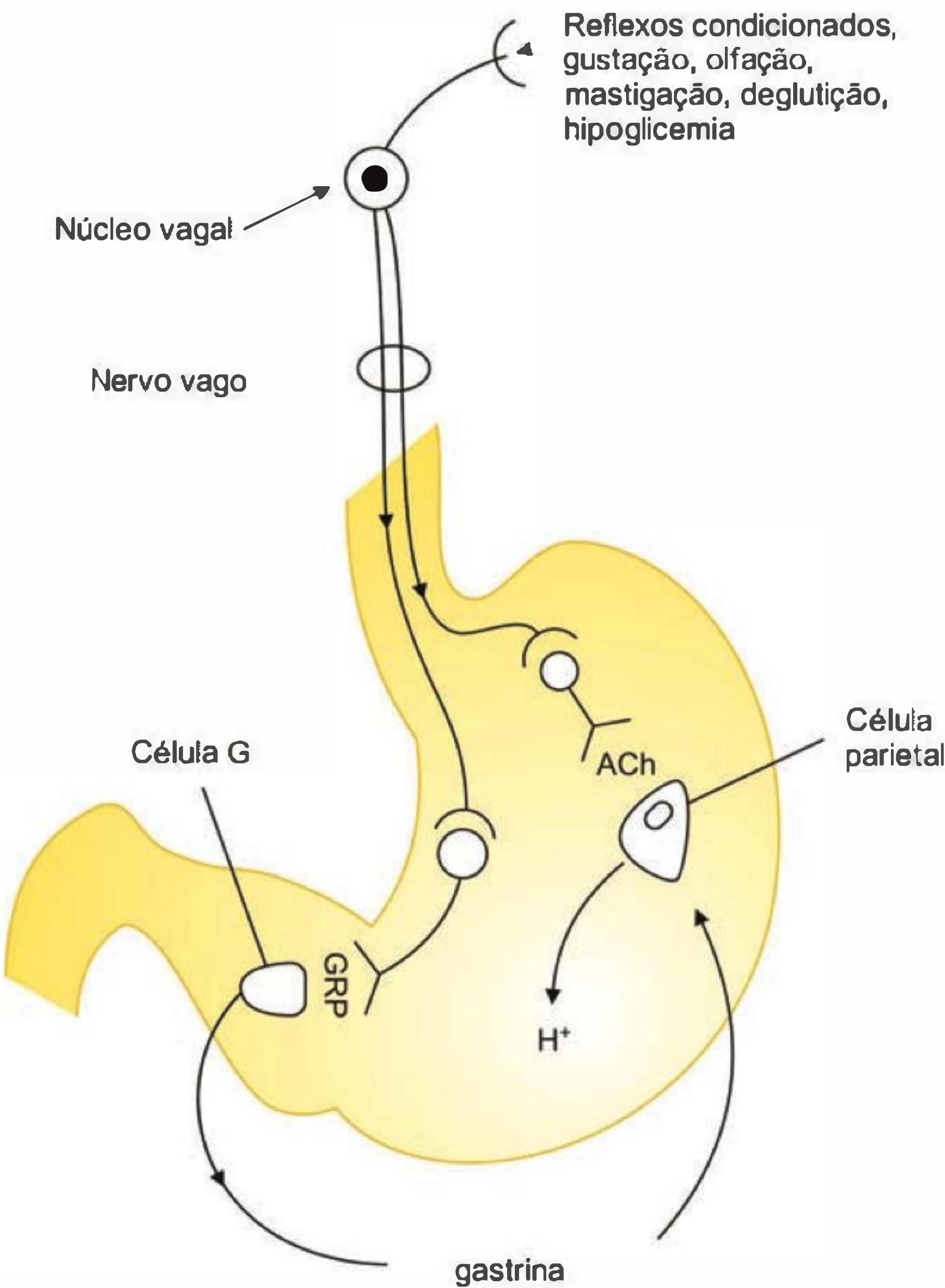


Fig. 44.9 Mecanismos neuro-hormonais reguladores da fase cefálica da secreção gástrica. ACh = acetilcolina; GRP = peptídeo liberador de gastrina. (Modificado de Johnson LR. *Fundamentos de Fisiologia Médica*, 2.ª ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 380, fig. 34.12.)

Tabela 44.1 Mecanismos neuro-hormonais de estimulação da secreção ácida nas três fases da secreção gástrica: cefálica, gástrica e intestinal

Fases	Estímulos	Células	Células Parietais
Cefálica	Reflexos condicionados, mastigação, deglutição	Vago	Acetilcolina
Gástrica	Distensão	Peptídeo liberador de gastrina	Células G
		Reflexos locais	Acetilcolina
	Peptídeos	Células G	Gastrina
Intestinal	Peptídeos e aminoácidos	Células G intestinais	Gastrina
Todas	Gastrina	Células enterocromafins	Histamina

A secreção da fase cefálica é abolida por vagotomia, indicando que a via neural eferente é o vago que exerce 5 ações distintas sobre o estômago: (1) as fibras eferentes fazem sinapses nos plexos intramurais de onde partem as fibras pós-ganglionares colinérgicas. A acetilcolina liga-se aos receptores muscarínicos da membrana basolateral das células parietais estimulando, assim, diretamente a secreção de HCl; (2) a acetilcolina estimula as células enterocromafins (ECL) a secretarem histamina, que se liga aos receptores H_2 das células parietais, estimulando e potencializando o efeito da acetilcolina nessas células e elevando a secreção de HCl; (3) fibras vagais peptidérgicas liberam o **peptídeo liberador de gastrina (GRP)** que se liga aos receptores das células G, estimulando a secreção de gastrina, que, por via sistêmica, estimula as células parietais; (4) a gastrina também se liga aos receptores das células enterocromafins, estimulando a secreção de histamina; (5) tanto no antro como no corpo gástrico, o vago colinérgico inibe as células D secretoras de somatostatina, eliminando o seu efeito inibitório sobre as células G.

Os reflexos neurais desta fase são reflexos longos vago-vagais (Figura 44.9 e Tabela 44.1). Em humanos, a via colinérgica é muito mais efetiva do que a indireta via gastrina. Assim, a antrectomia (remoção do antro) é menos eficaz na inibição da secreção gástrica de HCl do que a vagotomia, que a abole completamente.

A fase gástrica é responsável por 50 a 60% da secreção de HCl

Na fase gástrica, quando o alimento chega ao estômago, ocorrem reflexos vago-vagais e intramurais e ações hormonais e parácrinas. É a principal fase da secreção gástrica, responsável por 50 a 60% da secreção total durante o período digestivo. Os estímulos desta fase são a distensão da parede gástrica e a ação química do alimento sobre o estômago. A estimulação de mecano e quimiorreceptores inicia reflexos longos vago-vagais e intramurais.

As células G, nesta fase, são também estimuladas por peptídeos e aminoácidos contidos na luz gástrica. Entre os aminoácidos mais potentes estão a fenilalanina e o triptofano. Proteínas intactas não têm efeito. Esta estimulação não é ini-

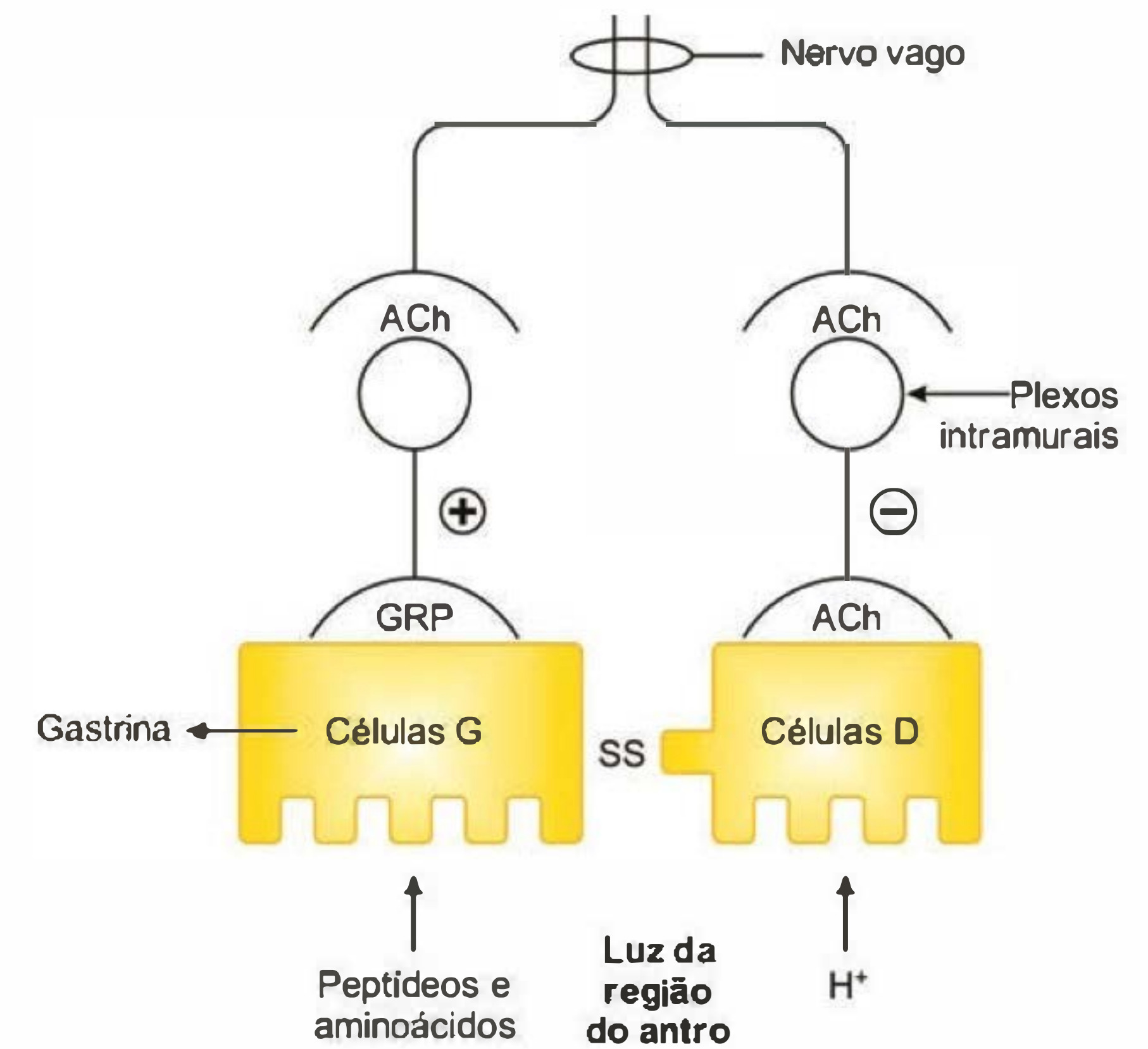


Fig. 44.10 Mecanismos neuro-humorais na secreção gástrica. Secreção de somatostatina (SS) pelas células D antrais, estimuladas pela alta concentração hidrogeniônica luminal [H^+] inibindo, por via parácrina, as células secretoras de gastrina (células G) que são estimuladas por peptídeos e aminoácidos luminiais. O vago pós-ganglionar inibe as células D por fibras que liberam acetilcolina (ACh) e estimula as células G por fibras que liberam o peptídeo liberador de gastrina (GRP). (Modificado de Johnson LR. *Fundamentos de Fisiologia Médica*, 2.ª ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 382, fig. 34.15.)

bida por vagotomia e evidencia que as células G antrais secretam gastrina em resposta a estímulos luminiais e basolaterais. São, assim, consideradas células endócrinas do tipo aberto, possuindo microvilosidades na superfície luminal. Outros estímulos para a secreção das células G são componentes de bebidas alcoólicas, como vinho e cerveja, embora haja controvérsias sobre o efeito gástrico do álcool na secreção de HCl em humanos. A cafeína estimula diretamente as células parietais e o Ca^{2+} estimula as células parietais e as células G.

Tabela 44.2 Mecanismos neuro-hormonais inibitórios da secreção ácida gástrica

Região	Estímulos	Mediadores	Inibe Secreção de Gastrina	Inibe Secreção de HCl
Oxíntica	pH < 3,0	Somatostatina		+
Antro			+	
Duodeno	Ácido	Secretina	+	+
		Reflexo neural		+
		Enterogastrona?		+
Duodeno e jejuno	Ácidos graxos	GIP	+	+
		Enterogastrona?		+

(+) ação efetiva os mediadores; (?) mediador não conhecido; GIP = peptídeo inibidor gástrico.

Nesta fase, o pH intragástrico diminui e estimula as células D antrais a secretarem somatostatina que inibe as células G, diminuindo a secreção de HCl. A Figura 44.10 ilustra os mecanismos neuro-humorais envolvidos na fase gástrica da secreção.

A fase intestinal da digestão gástrica é predominantemente inibitória e responsável por apenas 10% da secreção de HCl

Esta fase depende da chegada do quimo ao delgado. Há, inicialmente, estimulação da secreção gástrica seguida de inibição. Reflexos enterogástricos estimulam a secreção das células parietais e das células G duodenais. Produtos da digestão protéica estimulam diretamente as células produtoras de gastrina existentes na mucosa duodenal e do jejuno. Aminoácidos absorvidos no delgado estimulam a secreção ácida, embora o mecanismo desta ação não seja claro.

A presença de ácido no duodeno estimula as células S, secretoras de secretina, que, além de contrair o piloro, retardando o esvaziamento gástrico, inibe a secreção ácida por três mecanismos: (1) inibição direta das células parietais; (2) inibição das células G, reduzindo a secreção de gastrina; e (3) estimulação da secreção de somatostatina. A presença de ácido no duodeno também estimula reflexos neurais que inibem a secreção das células parietais por mecanismos ainda pouco esclarecidos. Soluções hipertônicas no duodeno, além de retardarem a velocidade de esvaziamento gástrico, inibem a secreção das células parietais. Produtos da hidrólise lipídica no duodeno estimulam a liberação do **peptídeo inibidor gástrico (GIP)**, também denominado **peptídeo insulínico dependente de glicose**. Este hormônio gastrointestinal, secretado por células K do duodeno e jejuno, inibe diretamente as células parietais e, indiretamente, a secreção de gastrina.

Produtos da hidrólise lipídica e protéica no duodeno estimulam a secreção da CCK pelas células I do delgado. Este hormônio, além de contrair o piloro, inibe a secreção ácida das células parietais. Outras enterogastronas inibitórias da secreção gástrica secretadas no delgado são a **neurotensina** secretada por células endócrinas do íleo, o **peptídeo YY**, secretado por células endócrinas do íleo e cólon, e a **somatostatina**, secretada pelas células D do duodeno e, também, por células D das ilhotas pancreáticas. Reflexos neurais enterogástricos, desencadeados no duodeno pela presença de ácido, reduzem a secreção gástrica. Os mecanismos inibitórios da secreção gástrica estão sumarizados na Tabela 44.2.

Rompimento da barreira mucosa. Algumas condições inibem a secreção de muco e de HCO_3^- pelas células mucosas gástricas e “rompem” a barreira mucosa, tais como a utilização prolongada de ácido acetilsalicílico (AAS) ou de outros antiinflamatórios não-esteroidais (AINE) e concentrações cronicamente elevadas de agonistas α -adrenérgicos. Estas substâncias induzem, por via sistêmica, diminuição da secreção de HCO_3^- e/ou de mucina pelas células mucosas superficiais, além de diminuição da produção de PGE_2 , podendo causar úlceras pépticas

gástricas. As PGE_2 têm efeito protetor resultante de várias ações como inibição da secreção de HCl pelas células parietais diretamente, estimulação da secreção de muco e de HCO_3^- pelas células mucosas superficiais. Lesões da mucosa gástrica são comumente de origem medicamentosa por uso prolongado de aspirina e ou de outros antiinflamatórios não-esteroidais que danificam a barreira mucosa em consequência da inibição das secreções de muco e de HCO_3^- pelas células mucosas superficiais.

Prostaglandinas da série E_2 inibem também a secreção ácida gástrica

As **prostaglandinas E_2 (PGE_2)**, ligando-se aos receptores EP_3 , ativam a proteína $\text{G}_{\alpha i}$ da membrana basolateral das células parietais. Sua ação consiste na inibição da adenilato ciclase, de maneira análoga às ações do fator de crescimento epidérmico e da somatostatina. Agem, também, inibindo a ação estimulatória da histamina e, portanto, a secreção de HCl. Por outro lado, as PGE_2 também inibem as células enterocromafins secretoras de histamina e as células G antrais, reduzindo secundariamente a secreção de HCl.

O *Helicobacter pylori*. Úlceras não-medicamentosas são causadas predominantemente por infecção pelo *Helicobacter pylori*, uma bactéria gram-negativa presente em cerca de 40% dos indivíduos. Infecção por esta bactéria é encontrada em quase 100% dos pacientes com úlcera gástrica não-medicamentosa. O *H. pylori* apresenta alta atividade da urease que metaboliza a uréia, originando amônia (NH_4^+) e CO_2 , o que confere à bactéria capacidade de tamponamento do ácido gástrico, permitindo a sua colonização na camada de muco superficial do estômago. As bactérias não invadem a mucosa mas secretam proteínas que induzem resposta imunológica com conseqüente invasão da mucosa por células imunologicamente ativas. Resulta desta reação uma gastrite superficial, muitas vezes assintomática ou com sintomas toleráveis. Entretanto, em alguns indivíduos essa gastrite evolui para gastrite crônica atrófica ou para úlcera péptica. Também, dependendo do indivíduo, a gastrite crônica atrófica pode evoluir para câncer gástrico. O *H. pylori* secreta, também, proteínas que elevam a secreção de gastrina e, portanto, de HCl, o que pode levar à instalação de úlcera duodenal. Terapia com antibióticos associada a omeprazólicos é indicada nos casos de úlceras pépticas gástricas por infecção pelo *H. pylori*. O prêmio Nobel de Medicina em 2005 foi conferido a dois pesquisadores australianos, B. J. Marshall e J. R. Warren, pela descoberta do *H. pylori* em 1982 e por seus trabalhos no tratamento clínico das úlceras pépticas. (El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995; 106:681-91.)

SECREÇÃO EXÓCRINA DO PÂNCREAS

O pâncreas é uma glândula túbulo-acinar de secreção mista

O pâncreas é uma glândula com estrutura semelhante à das glândulas salivares. É uma glândula de secreção mista, endócrina e exócrina. A secreção endócrina é produzida nas **ilhotas de Langerhans** que representam apenas 2% do peso da glândula.

A secreção exócrina possui dois componentes, o aquoso e o protéico. O **componente aquoso** é isotônico em relação ao plasma, com volume de aproximadamente 1 L por dia, o que representa cerca de 10 vezes o peso da glândula (cerca de 100 g em humanos). É um fluido com concentração de HCO_3^- superior à plasmática que neutraliza no duodeno o quimo ácido proveniente do estômago. É secretado pelas células dos ductos excretores.

O **componente protéico** possui diferentes proteínas e cerca de 20 precursores de enzimas digestivas, os zimogênios. É secretado pelas células acinares. A fase aquosa dessa secreção é de pequeno volume, com concentrações iônicas e tonicidade semelhantes às plasmáticas. Esta é a secreção primária (ou acinar) modificada pelas células epiteliais dos ductos excretores. Assim, a secreção pancreática exócrina é um produto combinado da secreção de duas populações de células, as acinares e as dos ductos. Os dois componentes da secreção diferem entre si nas suas composições e nos mecanismos que regulam as suas liberações.

Os ductos intercalares drenam os ácinos e, no seu interior, formam as células centroacinares. Esses ductos esvaziam-se nos ductos intralobulares, que confluem para os extralobulares e para os interlobulares, originando o ducto excretor principal. Os diâmetros dos ductos aumentam gradativamente até o excretor principal. Este último con-

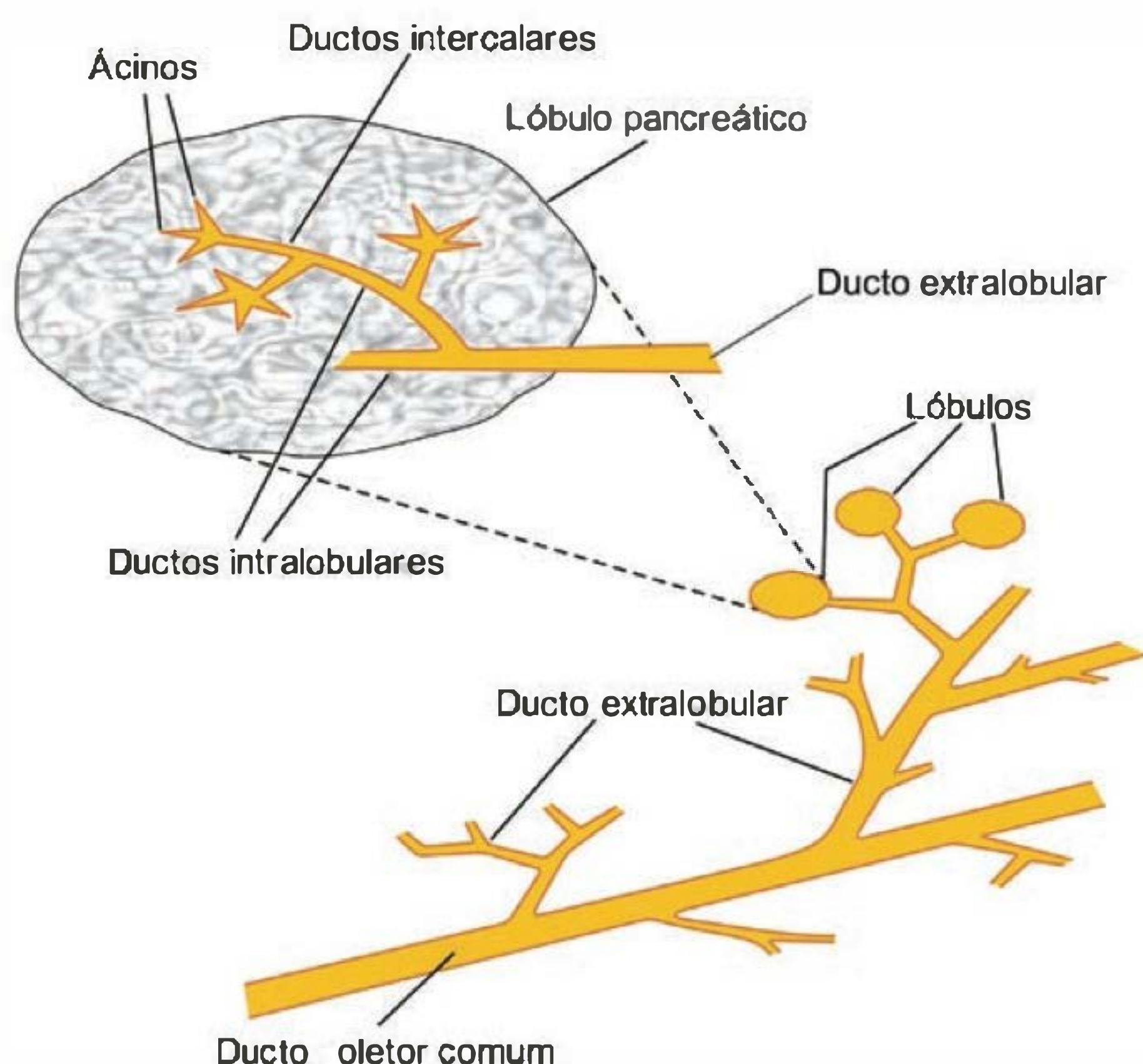


Fig. 44.11 Sistema de lóbulos e ductos pancreáticos. (Modificado de Berne & Levy. *Fisiologia*, 4.ª ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 596, fig. 38.18.)

flui com o ducto que drena a vesícula biliar, formando o ducto biliar comum (Figura 44.11), que desemboca no duodeno, alguns centímetros abaixo do piloro, numa **papila (de Vater)** envolta pelo **esfíncter de Oddi**, que é um espessamento da musculatura circular do intestino.

A inervação vagal colinérgica estimula predominantemente a secreção das células acinares (secreção enzimática). As fibras simpáticas (noradrenérgicas) provocam vasoconstrição e diminuição secundária da secreção.

Os principais agonistas excitatórios da secreção acinar são a colecistocinina e a acetilcolina

Cerca de cinco minutos após a estimulação das células acinares *in vitro*, inicia-se a secreção que dura entre 30 e 60 minutos, embora sejam secretados aproximadamente apenas 10 a 20% das proteínas armazenadas nos grânulos de zimogênio. As células acinares têm, também, a capacidade de elevar os processos de síntese protéica para reposição das proteínas secretadas.

A membrana basolateral das células acinares contém cerca de 12 diferentes receptores para vários agonistas, mas os mais importantes fisiologicamente são os receptores muscarínicos do tipo M_3 para a acetilcolina e os receptores para a **colecistocinina (CCK)**. Os mais conhecidos, além desses dois, são os receptores para o **VIP** (peptídeo vasoativo intestinal), o **GRP** (peptídeo liberador de gastrina), o **CGRP** (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) e os receptores para **somatostatina**, secretina e carbachol (Figura 44.12).

Os receptores para a CCK são de dois tipos: CCK_A e CCK_B . Ambos podem ser ativados tanto pela CCK como pela gastrina, mas diferem tanto nas suas afinidades aos agonistas como nas suas estruturas e distribuição tecidual. O receptor CCK_A tem maior afinidade para a CCK do que para a gastrina, enquanto o receptor CCK_B , já descrito nas células parietais gástricas, tem afinidades semelhantes para os dois agonistas. Os receptores para CCK e para acetilcolina são acoplados às proteínas do tipo $G_{\alpha q}$ que, via IP_3 , elevam a concentração citossólica de Ca^{2+} , ativando as PKC, o DAG e a cálcio-calmodulina (CaM), provocando a secreção enzimática. Os receptores para o VIP e para a secretina são acoplados a proteínas Gs e geram AMPc e PKA. Podem potencializar a ação da CCK.

Ca^{2+} , AMPc e GMPc são os principais segundos mensageiros das células acinares

O Ca^{2+} é, de longe, o principal segundo mensageiro envolvido na secreção das células acinares. A elevação citossólica de Ca^{2+} ocorre em resposta a CCK e acetilcolina.

A secretina é o principal estimulador da secreção aquosa isotônica de NaHCO_3 que neutraliza no duodeno o quimo proveniente do estômago

A secreção aquosa do pâncreas é de cerca de 1 a 1,5 L/dia, sendo produzida fundamentalmente pelas células dos ductos extralobulares. A secreção primária ou acinar apresenta concentrações iônicas semelhantes às plasmáticas e é ligeiramente hipertônica em relação ao plasma. Quando flui para os ductos extralobulares, nas suas porções proximais, a secretina estimula (via AMPc) a secreção de HCO_3^- , Na^+ ,

das na luz intestinal nas formas inativas de pró-enzimas. Uma enzima da borda em escova do delgado, a **enteropeptidase**, cliva o tripsinogênio, ativando-o a tripsina. A tripsina tem efeito autocatalítico e ativa as demais proteases pancreáticas. Outras enzimas proteolíticas são as **pró-elastases**. A tripsina, a quimiotripsina e as elastases são **endopeptidases**, não originando aminoácidos livres por hidrólise de polipeptídeos. As carboxipeptidases são **exopeptidases** e hidrolisam as terminações COOH dos oligopeptídeos, originando aminoácidos livres. O pâncreas também secreta **ribonucleases** e **desoxirribonucleases**.

A α -amilase pancreática é semelhante à salivar

É lançada no duodeno na forma ativa. Como é uma endoamilase, cliva ligações glicosídicas α -[1,4] no interior da cadeia polissacarídica, não resultando hexoses (glicose, frutose e sacarose) da sua ação hidrolítica sobre os polissacarídeos, mas maltose, maltotriose e as α -limite dextrinas.

As enzimas lipolíticas: lipase, colesterol-esterase e fosfolipases A_2

Essas são a **lipase pancreática** (triacilglicerol-hidrolase), a **colesterol-éster-hidrolase** e as **fosfolipases A_2** . A lipase e a colesterol-esterase são lançadas nas formas ativas no duodeno. De suas ações sobre os triacilgliceróis e os ésteres de colesterol resultam glicerol, ácidos graxos livres, diacilgliceróis e colesterol. As fosfolipases do tipo A_2 são lançadas no duodeno como pró-enzimas e são específicas para a hidrólise de fosfolipídios resultando em lisofosfolipídios. São secretadas, também, as **colipases** que não têm ação enzimática, mas atuam ancorando a lipase pancreática na interface das

gotículas de gordura/fluido luminal após a ação detergente dos sais biliares emulsificando as gorduras no delgado.

A CCK é o principal estimulador da secreção enzimática

A CCK plasmática eleva-se de 5 a 10 vezes 10 minutos após uma refeição. Este hormônio gastrointestinal é liberado pelas células I da mucosa duodenal, predominantemente em resposta à presença de produtos da hidrólise lipídica. Polipeptídeos e aminoácidos também estimulam a secreção de CCK que é pouco sensível aos produtos da hidrólise de carboidratos. Após se ligar aos receptores CCK_A das células acinares, a CCK estimula a secreção enzimática. Outro estimulador da secreção de CCK é o GRP, neurotransmissor vagal que também estimula as células acinares. Ocorre potencialização dos efeitos da CCK e secretina na estimulação da liberação de HCO_3^- em resposta a uma refeição.

As secreções nas fases cefálica e gástrica são de pequeno volume e viscosas

Estímulos psíquicos, visuais, auditivos e olfativos, por reflexos condicionados via eferente vagal, elevam a secreção pancreática mesmo antes da ingestão dos alimentos (Figura 44.14).

A fase intestinal estimula uma secreção volumosa rica em HCO_3^- e em enzimas, predominantemente regulada pela secretina e CCK

Esta é quantitativamente a mais importante, representando 70 a 80% da secreção pancreática total. A secreção é volumosa, contendo concentrações elevadas de HCO_3^-

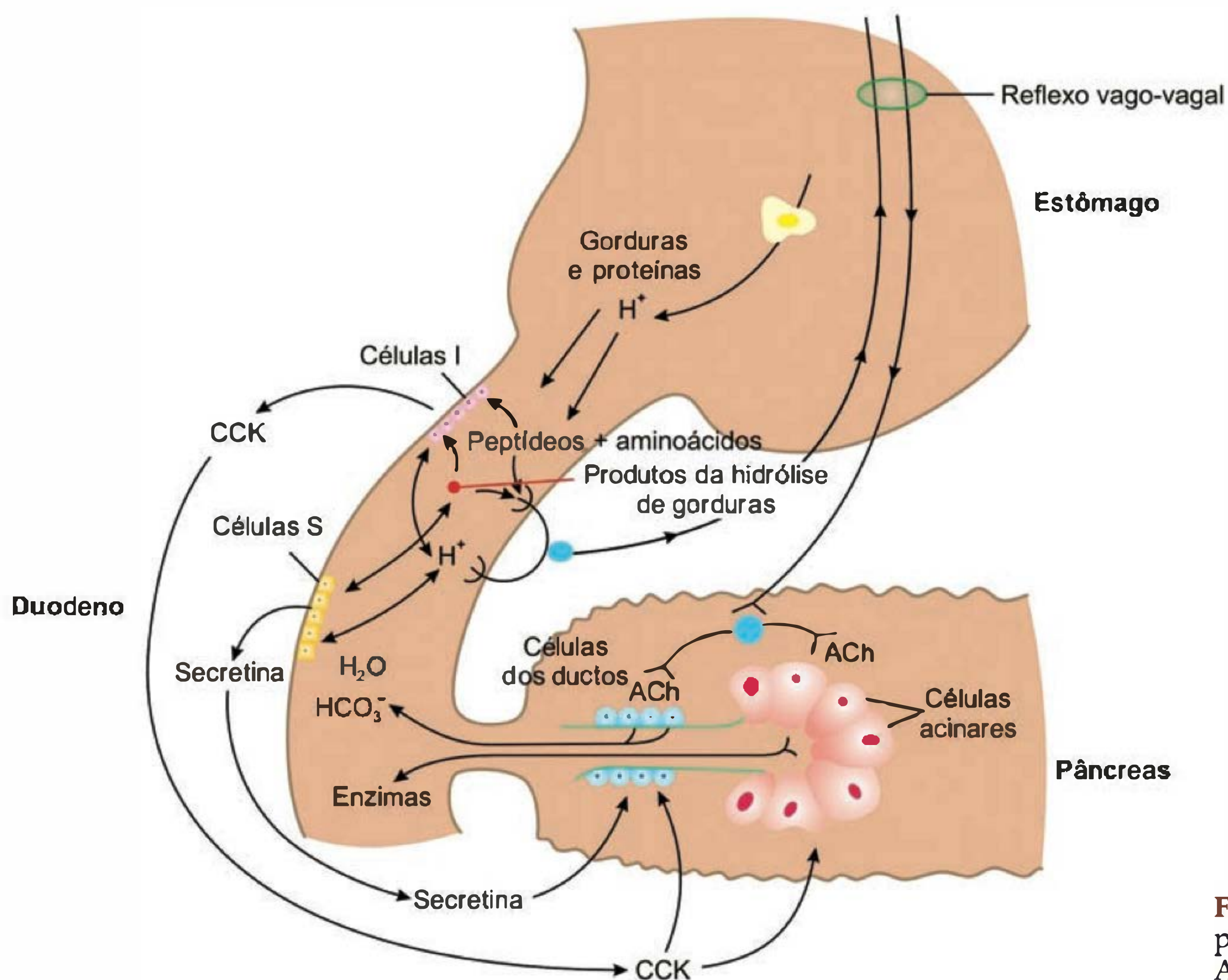


Fig. 44.14 Fase intestinal da secreção pancreática. CCK = colecistocinina; ACh = acetilcolina.

e atividade de enzimas. São dois os principais hormônios reguladores da secreção pancreática: a secretina e a CCK. A secretina estimula a secreção de água e HCO_3^- , sendo produzida nas células S da mucosa duodenal e jejunal pela chegada de ácido ao duodeno. Os produtos de hidrólise lipídica e protéica estimulam a secreção da CCK (células I) do delgado que eleva a secreção enzimática das células acinares pancreáticas (Figura 44.14).

Reflexos vago-vagais ocorrem nesta fase. Quimiorreceptores da parede duodenal, estimulados pela concentração hidrogeniônica, assim como pelos produtos da hidrólise lipídica e protéica, enviam estímulos aferentes vagais para o SNC. A resposta eferente vagal é colinérgica.

O estímulo mais potente para a liberação de secretina das mucosas duodenal e jejunal é o pH do quimo. Há um valor limiar de pH na luz do delgado para a liberação da secretina. Este é de 4,5; valores de pH entre 5 e 3 elevam a secreção de HCO_3^- .

A CCK é liberada por células endócrinas localizadas no duodeno e nos primeiros 90 cm do jejuno. Os principais estimuladores da secreção de CCK são os aminoácidos fenilalanina e triptofano. Alguns peptídeos também estimulam a secreção de CCK, principalmente os que contêm glicina. As proteínas intactas, não digeridas, são ineficazes para estimularem a secreção da CCK. Os produtos da hidrólise lipídica são, porém, os mais potentes estimuladores da secreção de CCK.

Pancreatite aguda pode ser desencadeada pelos seguintes agentes: álcool, bloqueio da secreção no ducto biliar comum em consequência de litíase biliar, hipertrigliceridemia (doença hereditária), toxinas que elevam a secreção de acetilcolina como anticolinesterásicos (inseticidas) e picadas de escorpião. Concentrações elevadas de acetilcolina são conhecidamente fatores desencadeantes de pancreatite experimental que pode também ser induzida por concentrações elevadas de CCK. Ambos os agentes atuam na secreção acinar e na ativação patológica de enzimas nos grânulos de zimogênio. Pode ocorrer, também, impedimento da secreção acinar por processos inflamatórios, fibrose cística, isquemia e lesão vascular. A administração de proteases que inibem as enzimas proteolíticas reduz a gravidade das lesões pancreáticas experimentais.

SECREÇÃO BILIAR

A bile é importante na digestão e na absorção das gorduras

A bile é lançada no duodeno, predominantemente nos períodos digestivos, através do ducto biliar comum e, principalmente, em resposta à presença dos produtos da hidrólise lipídica no duodeno. Embora a bile não contenha qualquer enzima digestiva, sua função na digestão e na absorção dos lipídios é de extrema importância. A bile atua como agente detergente sobre as gorduras em suspensão no fluido aquoso luminal do intestino. Os componentes da bile, os **sais biliares**, os **fosfolípidios** e o **colesterol** formam **micelas** que diminuem a tensão superficial das gotas de gorduras em suspensão no

fluido luminal intestinal, rompendo-as e formando gotículas, processo denominado **emulsificação**. A emulsificação amplia a área superficial das gorduras expostas às ações das enzimas lipolíticas pancreáticas. Além disso, os produtos da hidrólise lipídica incorporam-se às micelas dos sais biliares e são transportados por estas através da camada estacionária de água que recobre a borda em escova ou membrana luminal dos enterócitos do delgado. Assim, a bile, além de ser importante na digestão dos lipídios, é necessária para a absorção dos produtos da sua hidrólise.

As únicas funções digestivas do fígado são a síntese e a secreção da bile

A bile é sintetizada continuamente nos hepatócitos a partir do colesterol da dieta conduzido pelos quilomícrons remanescentes que chegam ao fígado pela circulação. Além disso, os hepatócitos extraem os sais biliares e o colesterol da circulação êntero-hepática. A membrana basolateral dos hepatócitos faz contato íntimo com o endotélio dos sinusóides hepáticos e a extração dos sais biliares e do colesterol ocorre por mecanismos específicos de transporte através desta membrana e de acordo com as suas solubilidades. Como os canalículos biliares localizam-se entre os hepatócitos, os sais biliares extraídos dos sinusóides e os sintetizados *de novo* são transportados para os canalículos que drenam a bile hepática. Na Figura 44.15 estão esquematizados os processos de transporte dos sais biliares, ânions e cátions orgânicos através da membrana basolateral dos hepatócitos para o interior dos canalículos biliares.

A bile é continuamente secretada pelos hepatócitos e armazenada na vesícula biliar nos períodos interdigestivos

Os sais biliares e os outros componentes da bile são continuamente secretados pelos hepatócitos e drenados para os ductos biliares, o que eleva a sua pressão interna a valores de 10 a 20 mm Hg. Nos períodos interdigestivos, em que o esfíncter de Oddi está contraído e a vesícula biliar está relaxada, a bile flui para a região de menor pressão que é a vesícula biliar. Ocorre, assim, o enchimento da vesícula biliar, que pode conter entre 15 e 50 mL, tendo, porém, um volume médio de 35 mL.

Na Figura 44.16 está esquematizado o sistema biliar, mostrando a extração dos ácidos biliares pelos hepatócitos, acompanhada da secreção de íons e água para os canalículos biliares no interior do fígado. A secreção de íons, principalmente do HCO_3^- nos ductos biliares, é estimulada pela secretina. Esta ação é denominada **efeito coléretico da secretina** porque aumenta o volume da bile. Há **enchimento** da vesícula biliar nos períodos interdigestivos e **esvaziamento** por contração de sua musculatura lisa durante o período digestivo por ação da CCK que também relaxa o esfíncter de Oddi, permitindo que a bile penetre no duodeno. A ação da CCK na contração da vesícula biliar é denominada **efeito colágogo**.

A circulação êntero-hepática é também mostrada na Figura 44.16. Os sais biliares, após exercerem suas ações na digestão e na absorção das gorduras, retornam ao fígado

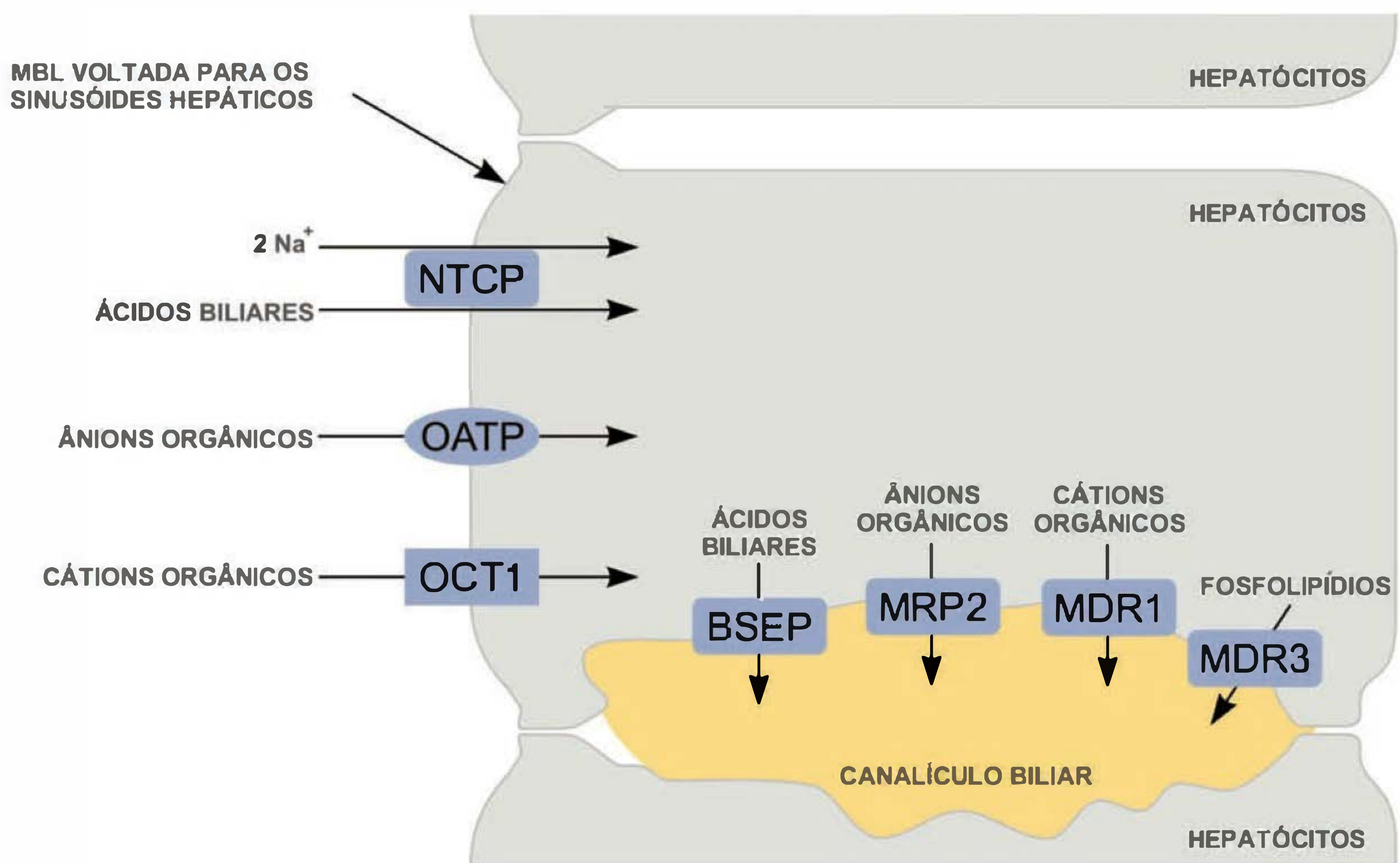


Fig. 44.15 Sistemas de transporte dos sais biliares através da membrana basolateral (MBL) e da membrana luminal (ML) dos hepatócitos para o interior das células e para os canalículos biliares. MDR1 = proteína de resistência a multifármacos 1; MRP2 = proteína associada com resistência a multifármacos 2; MDR3 = proteína de resistência a multifármacos 3; BSEP = bomba de transporte de sais biliares; OATP = polipeptídeo transportador de ânion orgânico; OCT1 = transportador de cátion orgânico 1; NTCP = transportador de taurocolato dependente de sódio.

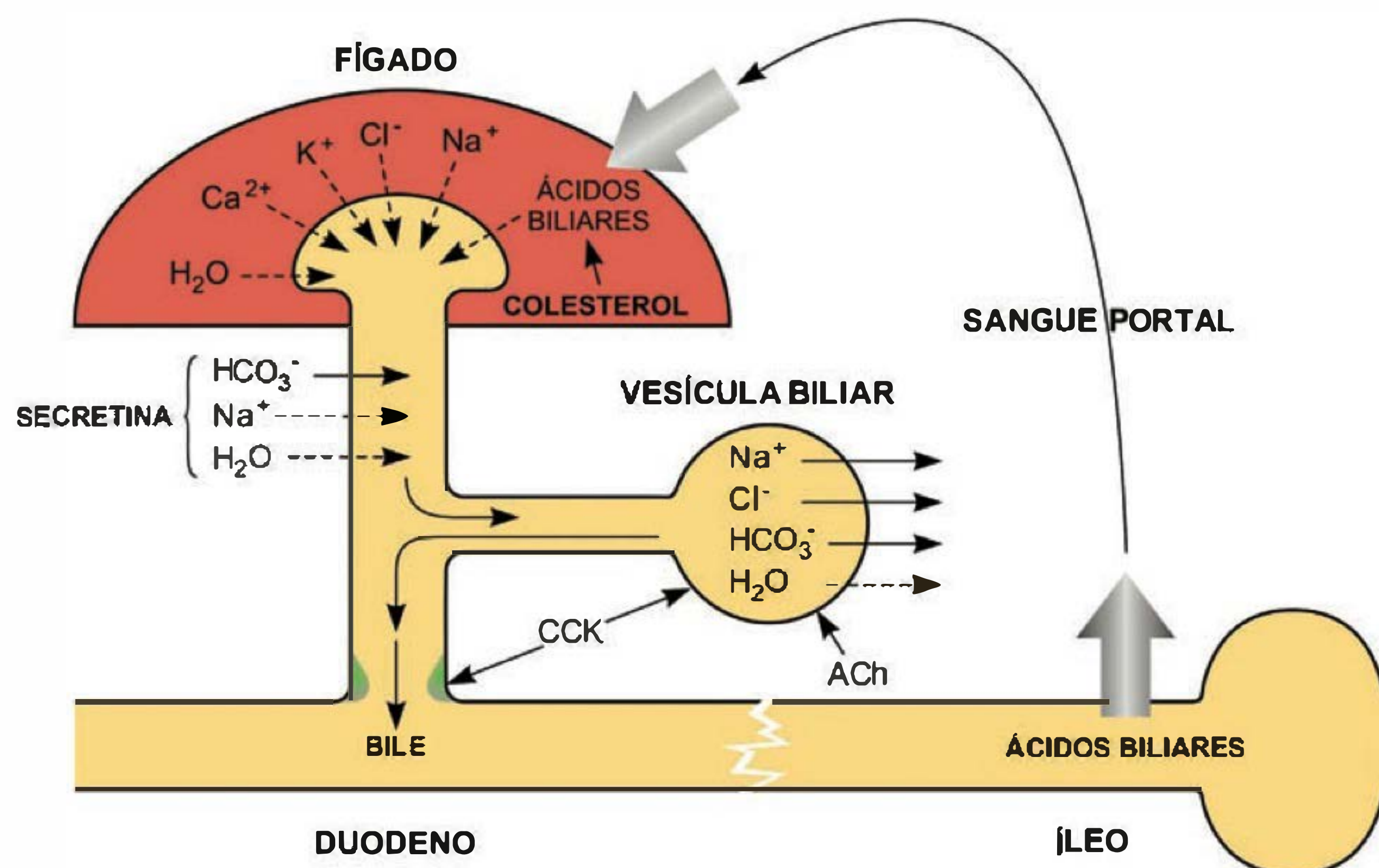


Fig. 44.16 A secreção da bile nos hepatócitos, o efeito colerético da secretina nos ductos biliares, o armazenamento da bile na vesícula biliar, a sua secreção em resposta a uma refeição e ao efeito da colecistocinina (CCK) e da acetilcolina (ACh) e a circulação entero-hepática. (Modificado de Johnson LR. *Fundamentos de Fisiologia Médica*, 2.^a ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 390, fig. 34.26.)

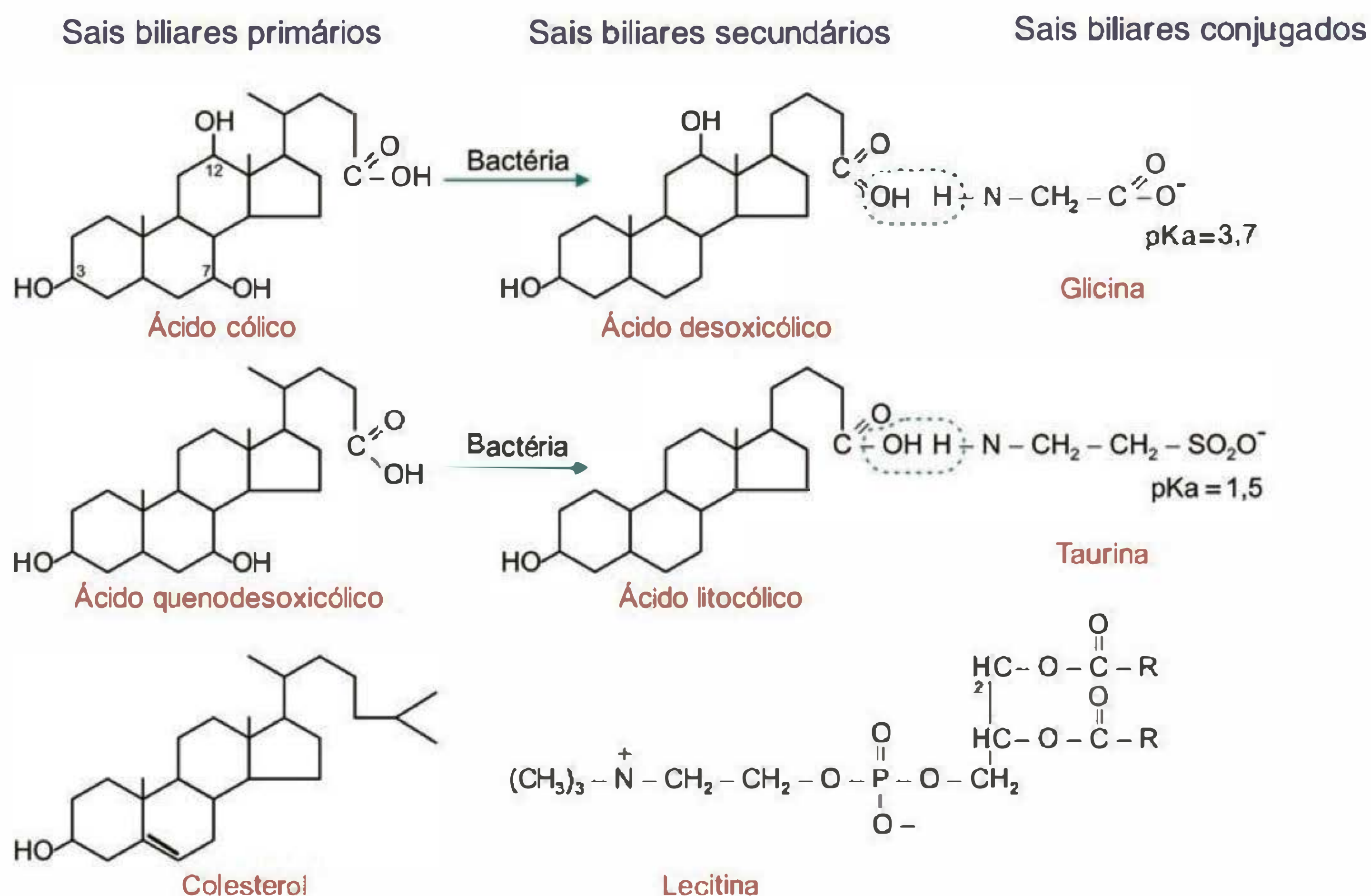


Fig. 44.17 Estrutura dos sais biliares primários, secundários e conjugados, do colesterol e da lecitina (fosfatidilcolina).

pela circulação êntero-hepática, sendo extraídos pelos hepatócitos e novamente secretados. O retorno dos sais biliares para o fígado estimula a secreção de bile, o que é denominado **efeito colerético dos sais biliares**.

Os principais componentes orgânicos da bile são os sais biliares, a lecitina e o colesterol

A bile hepática é constituída de componentes inorgânicos, água, Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^- , Ca^{2+} , outros íons em menor quantidade e componentes orgânicos.

Os ácidos biliares principais encontrados na bile coletada do delgado são **cólico**, **quenodesoxicólico** e **desoxicólico**, nas proporções relativas de 4:4:2, e apenas pequenas quantidades de **ácido litocólico**. Os ácidos cólico e quenodesoxicólico são sintetizados a partir do colesterol nos hepatócitos, sendo denominados **ácidos biliares primários**. O ácido desoxicólico é um derivado desidroxilado do ácido cólico e o litocólico é um derivado, também desidroxilado, do ácido quenodesoxicólico. Essa desidroxilação é efetuada no delgado por ação de bactérias e, por isso, os ácidos desoxicólico e litocólico são denominados **ácidos biliares secundários** (Figura 44.17).

Os ácidos biliares e o colesterol são moléculas anfifílicas possuindo grupos polares, hidrofílicos e hidrofóbicos. Os grupos OH^- e COOH^- dissociados são polares e o anel esteróidico é apolar. A lecitina também é uma molécula anfifílica contendo o grupo fosfato negativo, o nitrogênio quaternário com carga positiva e as cadeias apolares de ácidos graxos (R). Em solução aquosa, essas moléculas, na **concentração micelar crítica**, agrupam-se, formando micelas, nas quais os grupos apolares interagem hidrofobicamente entre si, no interior das micelas, e os grupos polares orientam-se para fora das micelas, formando pontes de hidrogênio com a água (Figura 44.18).

Um dos fatores que afeta a solubilidade dos ácidos biliares é o pKa dos mesmos, que é próximo de 7,0. Assim, no pH alcalino do fluido luminal no delgado, estes ácidos são pouco dissociados e relativamente insolúveis. Porém, os

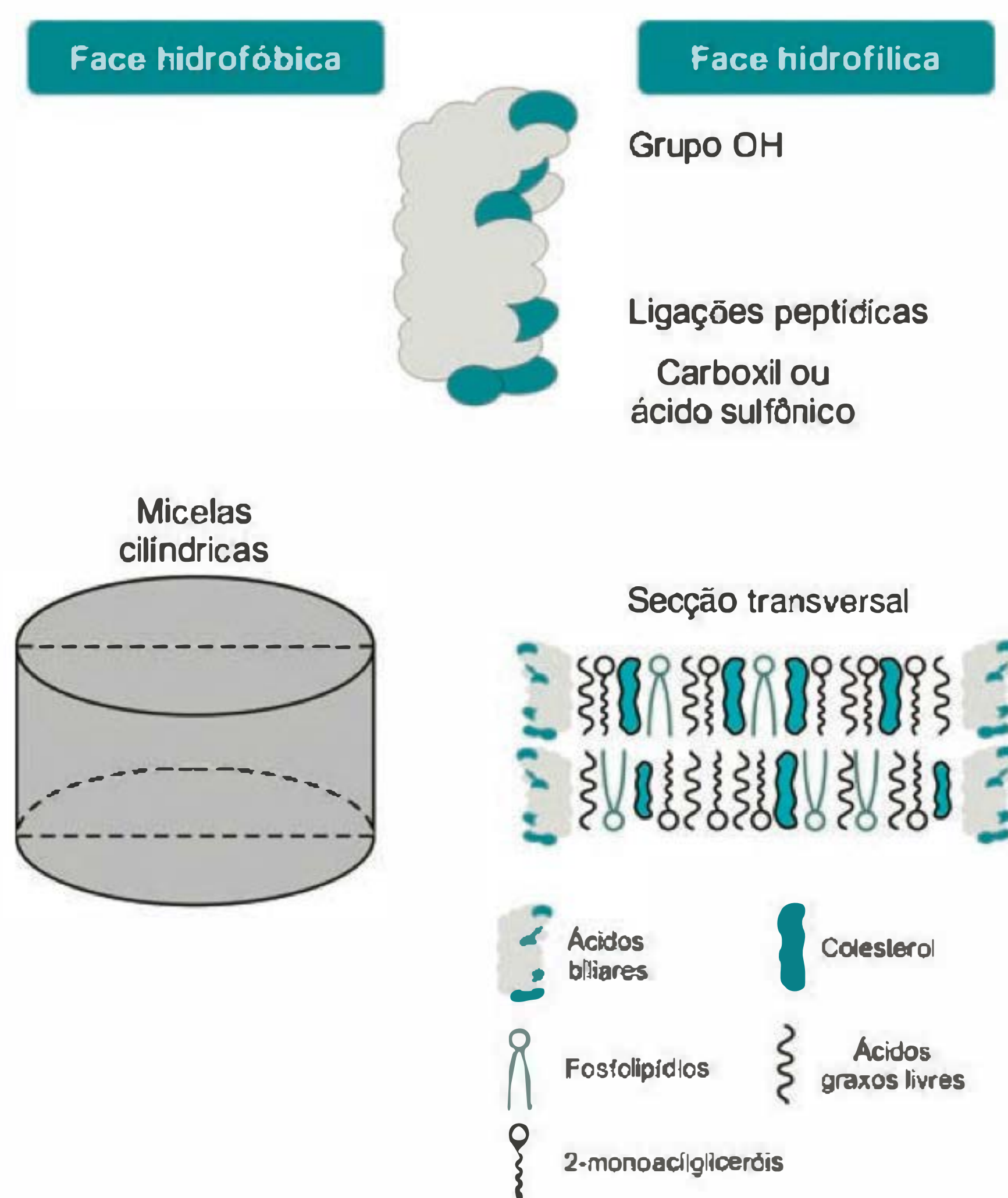


Fig. 44.18 Os grupos polares e apolares dos componentes da bile e produtos da hidrólise lipídica formam micelas mistas. (Modificado de Berne & Levy. *Fisiologia*, 4.^a ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 604, fig. 38.27.)

ácidos biliares são conjugados aos aminoácidos **taurina** e **glicina**, formando os **ácidos biliares conjugados**. A taurina, conjugada ao ácido desoxicólico, tem $pK_a = 3,7$, e a glicina conjugada ao litocólico tem $pK_a = 1,5$, o que torna estes ácidos mais solúveis em meio aquoso tanto na luz intestinal como no trato biliar, formando principalmente sais de Na^+ , daí a denominação de **sais biliares**.

Na Figura 44.18 estão esquematizados os componentes da bile com os seus grupos polares, hidrofílicos, e seus grupos apolares. Nos sais biliares, os grupos polares são as hidroxilas, as ligações peptídicas com os aminoácidos taurina e glicina e o grupo sulfato da taurina. No fosfolípido, os grupos polares são o grupo fosfato e o nitrogênio positivo e no colesterol é a hidroxila ligada ao C3 do anel esteroídico. Observam-se também as micelas cujos diâmetros são de 40 a 70 Å. São micelas mistas contendo monoacilgliceróis e ácidos graxos livres resultantes da hidrólise das gorduras.

Os **fosfolipídios** são o segundo grupo de compostos orgânicos em maior quantidade na bile, sendo a lecitina o principal. Esses compostos anfifílicos são quebrados e incorporados às micelas sendo, assim, "solubilizados". Dois moles de lecitina são solubilizados por mol de sal biliar. Além disso, a solubilização dos fosfolipídios pelas micelas aumenta a solubilidade de outros lipídios, como o colesterol, que é também incorporado às micelas. A proporção de colesterol na bile é de 4% dos sólidos totais. Embora sua quantidade na bile seja pequena, é fisiologicamente importante na manutenção do conteúdo de colesterol no organismo, uma vez que a bile é a sua via de excreção. O colesterol, na presença da lecitina, forma vesículas bilamellares que sofrem partição nas micelas dos sais biliares. Se a quantidade de colesterol na bile for superior à capacidade da lecitina de solubilizá-lo nas micelas, o colesterol precipita, servindo de nucleação para a formação de cálculos biliares na vesícula e, menos freqüentemente, no fígado e nos ductos biliares. A bile é isotônica em relação ao plasma e muitos cátions da bile estão fortemente associados às micelas dos sais biliares que são ânions.

Pigmentos biliares são excretados na bile. Entre estes, a **bilirrubina** é o mais importante. Quimicamente, os pigmentos biliares são núcleos tetrapirrólicos relacionados aos grupos porfirínicos da hemoglobina. Eles resultam da degradação da hemoglobina no sistema retículo-endotelial. Como são insolúveis em água, os pigmentos biliares são conjugados ao ácido glicurônico. Os pigmentos biliares não fazem parte das micelas e conferem a cor característica da bile, urina e fezes, que são suas vias de excreção.

Os sais biliares recirculam entre intestino e fígado pela circulação êntero-hepática

A bile é secretada pelos hepatócitos para o sistema biliar, sendo lançada no duodeno no período digestivo. A CCK é o principal estimulador da contração da vesícula biliar e do relaxamento do esfíncter de Oddi. O vago também tem efeito sobre a contração da vesícula biliar, mas sua ação é muito menos efetiva do que a da CCK.

A bile, no duodeno, propicia a digestão das gorduras e solubiliza os seus produtos hidrolíticos nas micelas, originando as micelas mistas contendo, além dos compostos anfifílicos da bile, os produtos da hidrólise lipídica e as vitaminas lipossolúveis. Os movimentos de mistura do delgado

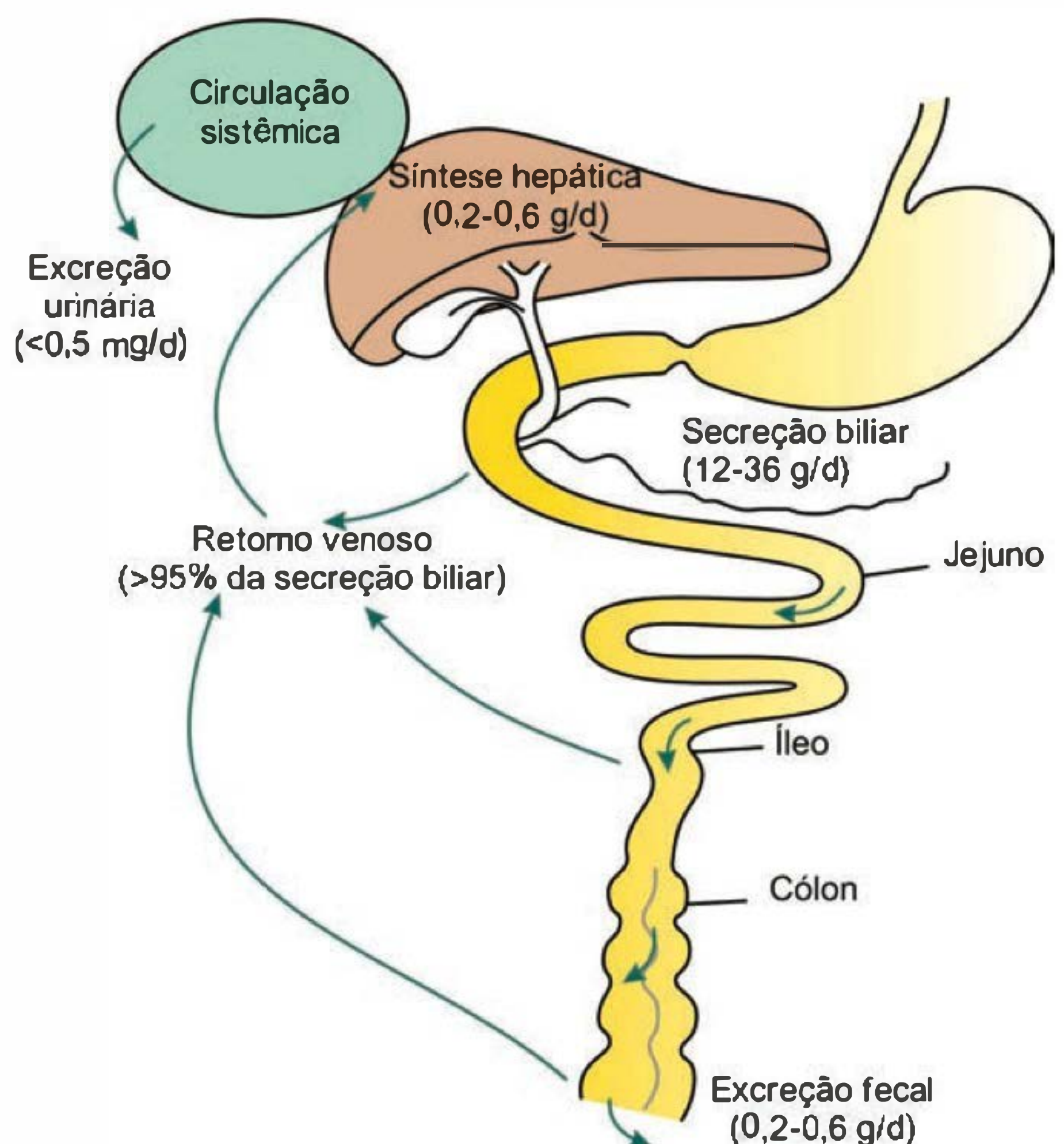


Fig. 44.19 Circulação êntero-hepática dos sais biliares. (Modificado de Berne & Levy. *Fisiologia*, 4.ª ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 602, fig. 38.25.)

facilitam esses processos. As micelas mistas carregam os produtos da hidrólise lipídica, os diacilgliceróis com ácidos graxos de cadeia longa, os ácidos graxos livres com cadeias longas, os lisofosfolipídios, o colesterol e as vitaminas lipossolúveis através da camada estacionária de água próximo às membranas luminais dos enterócitos. Os monômeros dissociam-se das micelas mistas de acordo com seus coeficientes de partição na fase micelar e, novamente, por ação dos movimentos intestinais, são absorvidos quando encontram a membrana luminal dos enterócitos.

Durante e após o processo digestivo, os sais biliares são reabsorvidos em acoplamento com o Na^+ , predominantemente no íleo, e retornam ao fígado pela circulação êntero-hepática. Apenas 0,2 a 0,6 g/dia de sais biliares é excretado nas fezes, sendo repostos por síntese hepática nos períodos interprandiais (interdigestivos). Mais de 95% dos sais biliares retornam ao fígado, estimulando a sua secreção. Os componentes principais da circulação êntero-hepática dos sais biliares estão na Figura 44.19.

Os sais biliares recirculam entre o fígado e o intestino cerca de 4 a 12 vezes por dia, durante os períodos digestivos. Como a quantidade de sais biliares lançada no duodeno é cerca de 3 g, este número multiplicado pelo número de recirculações fornece a quantidade total de sais biliares no TGI que é de 12 a 36 g/dia.

A bile é uma das vias de excreção da bilirrubina

As hemácias envelhecidas são destruídas no sistema retículo-endotelial, liberando hemoglobina, que é cindida nos grupos heme e globina (Figura 44.20). O grupo heme é

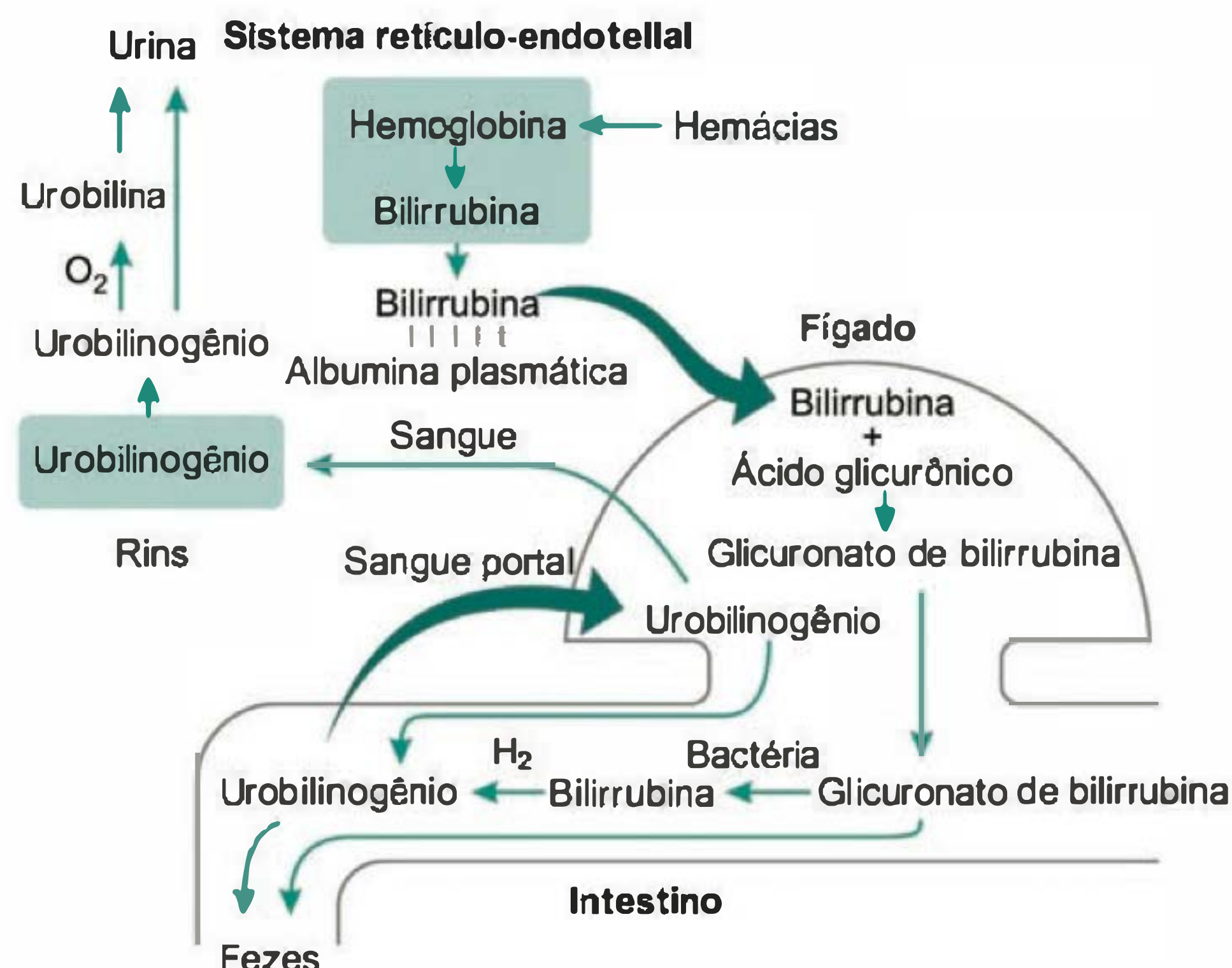


Fig. 44.20 Transporte da bilirrubina no plasma e hepatócitos e sua excreção pelos rins e pelo intestino. (Modificado de Johnson LR. *Fundamentos de Fisiologia Médica*, 2.^a ed. Guanabara Koogan, 2000, p. 393, fig. 34.31.)

aberto e oxidado, removendo o ferro e formando a **bilirrubina**, um derivado do grupo porfirínico da hemoglobina. A bilirrubina não é hidrossolúvel, sendo transportada pelo sangue ligada à albumina plasmática até o fígado, onde os hepatócitos a extraem e a conjugam ao ácido glicurônico, formando o **glicuronato de bilirrubina** que é secretado na bile. No delgado, a bilirrubina é desconjugada do ácido glicurônico por ação bacteriana e a bilirrubina livre é reduzida a **urobilinogênio** por bactérias das regiões distais do intestino, principalmente no cólon. Algum urobilinogênio é absorvido no intestino, retornando ao fígado pela circulação entero-hepática, de onde é conduzido pela circulação sistêmica aos rins onde, após oxidação, é excretado na forma de **urubilina** que confere a cor amarelada à urina. O urobilinogênio no intestino, após oxidação, forma a **estercobilina** nas fezes, conferindo a estas a cor característica.

A CCK contrai a vesícula biliar e relaxa o esfíncter de Oddi

Aproximadamente 30 minutos após a ingestão do alimento, a vesícula biliar começa a se contrair ritmicamente, lançando a bile no duodeno por ação colagoga da CCK. Além de contrair a vesícula, a CCK relaxa o esfíncter de Oddi. Embora a maior parte da secreção da bile ocorra durante o período digestivo, uma quantidade significativa de bile é secretada no duodeno durante os períodos interdigestivos por relaxamento do esfíncter de Oddi à frente das ondas peristálticas do complexo migratório mioelétrico.

Litíase biliar. Grande proporção da população acima dos 30 anos tem cálculo biliar (litíase biliar), muitas vezes assintomático. A formação de cálculos biliares é associada a idade, obesidade, e atinge mais as mulheres (síndrome 3F, “female, fatty and forty”). Alterações das relações entre os sais biliares, a lecitina e o colesterol, por aumento deste último, podem levar à formação de cristais de colesterol, que se precipitam

na bile, servindo de nucleação para a formação de cálculos. Diminuições da motilidade da vesícula biliar também causam a formação de cálculos simplesmente por estase biliar. Cálculos de pigmentos biliares podem resultar de infecções por certas espécies de bactérias, tais como a *Escherichia coli*, que produz uma β -glicuronidase que desconjuga a bilirrubina, e, como esta não é solúvel, precipita-se formando os cálculos de pigmentos. A grande maioria dos cálculos é de colesterol e poucos são os cálculos de bilirrubina. Indivíduos saudáveis secretam, à noite, uma bile bastante concentrada devido à ausência da circulação entero-hepática. Nos indivíduos com cálculos biliares, a bile secretada é sempre superconcentrada. Anormalidades da secreção biliar podem resultar de alterações funcionais do fígado, ductos biliares, vesícula e intestino. Anormalidades metabólicas dos hepatócitos reduzem a produção de bile e elevam as concentrações plasmáticas dos componentes secretados pela bile, como, por exemplo, a bilirrubina, causando icterícia. Infecções virais, como ocorre nas hepatites, podem levar à destruição dos hepatócitos. Alterações da parede intestinal, reduzindo a absorção dos sais biliares, afetam a circulação entero-hepática, diminuindo o conteúdo de sais biliares secretados e elevando a sua síntese hepática. Além disso, os sais biliares não absorvidos alteram a tonicidade do fluido luminal intestinal, causando diminuição da absorção de água ou mesmo sua secreção e conseqüente diarreia.

A contração da vesícula biliar

O principal **estímulo colerético**, aumentando a secreção da bile hepática, decorre da ação dos sais biliares nos hepatócitos durante os períodos digestivos em que ocorre a circulação entero-hepática. Durante este período, a síntese de novos sais biliares pelos hepatócitos é inibida.

Tabela 44.3 Valores aproximados dos principais componentes da bile hepática e vesicular

	Bile Hepática	Bile Vesicular
Na ⁺ (mEq/L)	150	300
K ⁺ (mEq/L)	4,5	10
Ca ²⁺ (mEq/L)	4,0	20
Cl ⁻ (mEq/L)	80	5
Sais biliares (mEq/L)	30	315
Colesterol (mg%)	110	600
Bilirrubina (mg%)	100	1.000
pH	7,4	6,5

Nos períodos interdigestivos, principalmente durante a noite, em que não ocorre a circulação êntero-hepática, há estimulação da síntese de sais biliares e inibição da secreção.

A condensação da bile pela vesícula

O volume de bile secretado pelo fígado é muito superior ao volume que a vesícula biliar pode conter. Assim, ocorre, na vesícula, reabsorção intensa de água e íons, mas não de ácidos e pigmentos biliares, que não possuem mecanismos de transporte neste epitélio. Com isso, a bile é concentrada de 5 a 10 vezes nos períodos interdigestivos. As composições da bile hepática e da vesicular são mostradas na Tabela 44.3.

LEITURA ADICIONAL

- 1. Ashton N, Argent BE, Green R. Characteristics of fluid secretion from isolated rat pancreatic ducts stimulated with secretin and bombesin. *J Physiol* 1991; 435:533-46.
- 2. Boyer JL, Graf J, Meier PJ. Hepatic transport systems regulating pHi, cell volume and bile secretion. *Annu Rev Physiol* 1992; 54:415-38.
- 3. Hersey SJ, Sacks G. Gastric acid secretion. *Physiol Rev* 1995; 75:155-89.
- 4. Lichtenberger LM. The hydrofobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:865-83.
- 5. Sachs G, Zeng N, Prinz C. Physiology of isolated gastric endocrine cells. *Annu Rev Physiol* 1997; 59:243-65.
- 6. Tabak LA. In defense of the oral cavity: structure, biosynthesis, and functions of salivary mucins. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:547-64.

DIGESTÃO E ABSORÇÃO

José Roberto Bosqueiro

Digestão dos alimentos**Carboidratos**

Digestão dos polissacarídeos

Digestão dos dissacarídeos

Absorção dos monossacarídeos

Fisiopatologia

Intolerância ao leite

Deficiência da sacarase-isomaltase, da maltase ou da trealase

Má absorção de glicose-galactose

Proteínas

Digestão das proteínas

Absorção de peptídeos e aminoácidos

Lipídeos

Digestão dos lipídeos

Absorção dos lipídeos

Absorção de vitaminas

Vitaminas hidrossolúveis

Vitamina B₁Vitamina B₂Vitamina B₃Vitamina B₆

Biotina

Ácido pantotênico

Vitamina B₁₂

Ácido fólico

Ácido ascórbico

Vitaminas lipossolúveis

Absorção de água e eletrólitos

Sódio

Cloro

Bicarbonato

Potássio

Ferro

Cálcio

Zinco

Água

Fisiopatologia

Diarréia

Constipação

DIGESTÃO DOS ALIMENTOS

Os alimentos, em geral, não se apresentam em formas disponíveis aos tecidos corporais até que sejam quebrados em seus componentes básicos. A redução dos alimentos ingeridos em seus constituintes fundamentais para aproveitamento pelas células é denominada **digestão**. O processo pelo qual os produtos da digestão atravessam as membranas do trato gastrointestinal em direção à corrente sanguínea é denominado **absorção**. Uma vez no sangue, os produtos da digestão são levados a todas as células do organismo e utilizados à medida das necessidades celulares.

O processo digestivo é essencialmente hidrolítico, e sua eficiência é enormemente aumentada por enzimas digestivas. As enzimas são específicas em suas ações e agem dentro de faixas bem determinadas de pH.

De maneira geral, a reação enzimática que hidrolisa os diferentes componentes da dieta pode ser descrita pela equação 45.1.



Os principais componentes dos alimentos são os carboidratos, os lipídeos e as proteínas. Assim, à medida que transitam pelo tubo gastrointestinal, os alimentos são submetidos à ação de enzimas hidrolíticas que os clivam, liberando partículas menores que podem, dessa forma, ser absorvidas. Os carboidratos são absorvidos no trato gastrointestinal como monossacarídeos, as gorduras como ácidos graxos livres e glicerol (além de pequena quantidade de triacilgliceróis intactos) e as proteínas como aminoácidos e pequenos peptídeos.

As diferentes porções do tubo gastrointestinal apresentam particularidades quanto aos processos digestivos e absorptivos. A digestão tem início na boca, tendo continuidade no estômago. Entretanto, é no intestino delgado que ocorre a maior parcela da digestão e absorção de nutrientes (Tabela 45.1).

Como pode ser visto na Tabela 45.1, a absorção de nutrientes, água, sais minerais e vitaminas ocorre nas diferentes porções do intestino, sobretudo no intestino delgado. Assim como as outras partes do tubo gastrointestinal, a parede do **intestino delgado** é constituída de quatro

Tabela 45.1 Funções digestivas e absorptivas das estruturas do sistema gastrointestinal

Estrutura	Funções
Boca	Hidrólise de carboidratos pela amilase salivar Hidrólise de lipídeos pela lipase lingual
Estômago	Desnaturação de proteínas Hidrólise de proteínas pela pepsina Hidrólise de lipídeos pela lipase gástrica Secreção do fator intrínseco, necessário para absorção da vitamina B ₁₂
Intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo)	Hidrólise de carboidratos pela amilase pancreática Hidrólise de dissacarídeos ao nível da borda em escova da mucosa intestinal Hidrólise de lipídeos pela lipase pancreática Hidrólise de proteínas por diversas endo e exopeptidases secretadas pelo pâncreas e mucosa intestinal Absorção de produtos da digestão Absorção de água
Intestino grosso (ceco e cólon)	Ação bacteriana sobre carboidratos não digeridos Absorção de produtos da ação bacteriana Absorção de água
Reto	Armazenamento de substâncias não digeridas até a evacuação

camadas concêntricas, quais sejam, a serosa, a muscular, a submucosa e a mucosa. A camada mucosa é aquela envolvida diretamente nos processos de digestão e absorção. Sua eficiência é aumentada graças à existência de especializações estruturais que servem para aumentar a área de superfície exposta ao lúmen, compreendendo as **pregas circulares** (ou **válvulas de Kerkring**), os **vilos** (ou **vilosidades intestinais**) e a **borda estriada** (ou **borda em escova**). As pregas circulares contêm uma porção central de submucosa que se projeta para dentro da luz do órgão e está revestida por mucosa (ver Figura 42.2). Os vilos são projeções digitiformes da mucosa (ver Figura 42.4) que apresentam revestimento epitelial e lâmina própria, projetando-se na luz do intestino com comprimento variável (0,5 a 1,5 mm). Na base dos vilos, glândulas tubulares simples estendem-se por toda a espessura da mucosa e abrem-se para a luz intestinal – as **glândulas intestinais** ou de **Lieberkühn**. Estas glândulas secretam líquido para a luz intestinal, tornando o meio adequado às reações enzimáticas (hidrólise) e aumentando a eficiência da absorção dos produtos de digestão (ver Figura 42.4).

O epitélio da mucosa do intestino delgado é formado por vários tipos celulares. Dentre eles estão os **enterócitos**, ou **células absorptivas**, que são células cilíndricas altas, com núcleo em posição basal, além de numerosos microvilos paralelos em sua superfície apical, formando a **borda estriada** ou **em escova** (ver Figura 45.1). Estima-se que cada enterócito tenha em média 3.000 microvilos e que 1 mm² de mucosa contenha 200 milhões de microvilos. A presença dos microvilos aumenta muito a capacidade de essas células absorverem os nutrientes, além de conterem enzimas que hidrolisam os dissacarídeos e os dipeptídeos em monossacarídeos e aminoácidos, respectivamente. Os enterócitos estão unidos entre si, nos pólos apicais, por complexos juncionais (junções de oclusão) que separam

a luz intestinal do espaço intercelular lateral, ou também chamado **paracelular**.

O intestino grosso apresenta membrana mucosa lisa, sem pregas, exceto na porção retal. O epitélio de revestimento é do tipo colunar prismático e apresenta fina borda estriada, porém sem a presença de vilos.

Além das especificações morfológicas descritas anteriormente, os epitélios transportadores apresentam proprieda-

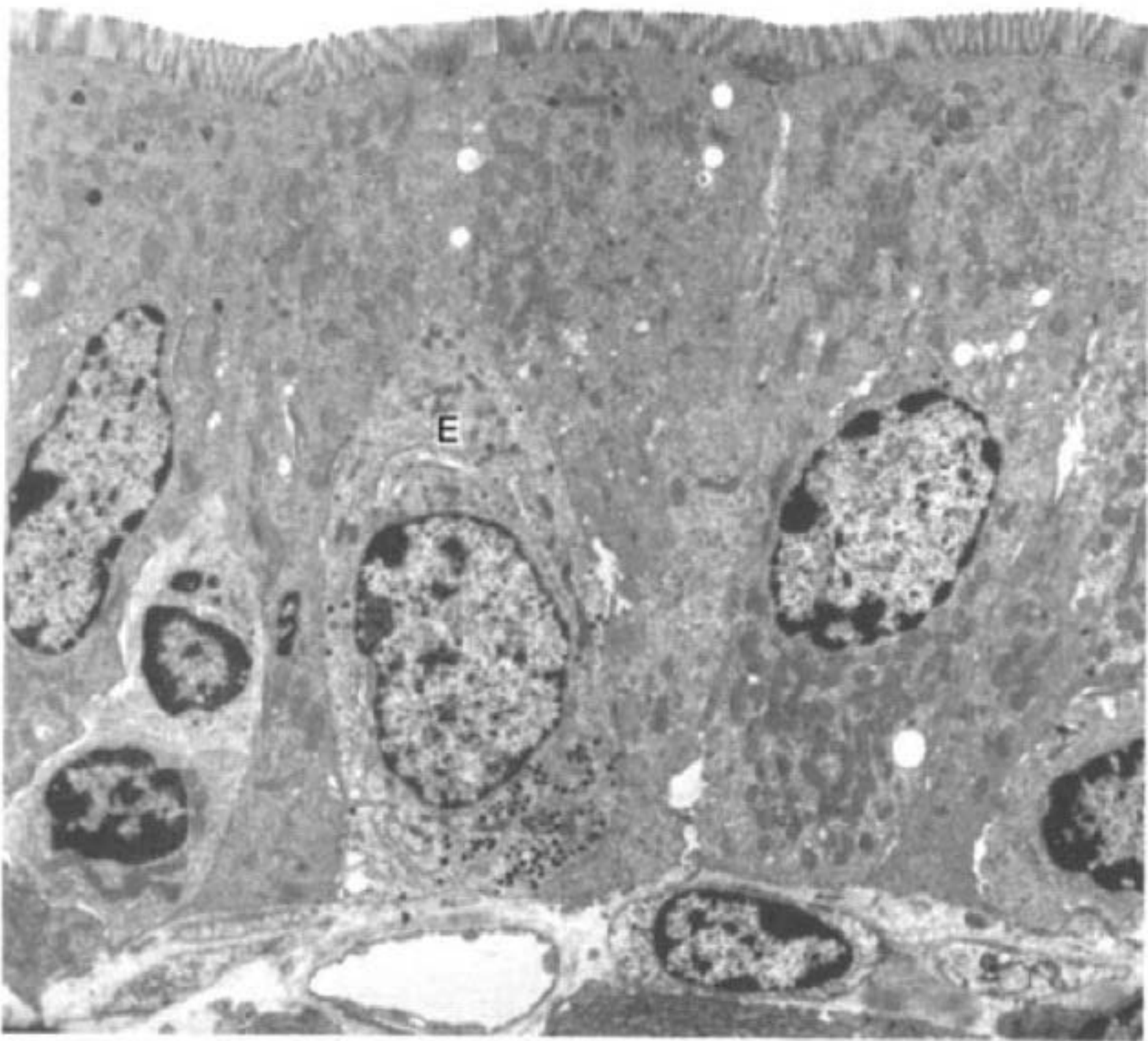


Fig. 45.1 Micrografia eletrônica do revestimento epitelial do intestino delgado, mostrando os microvilos que conferem o aspecto de borda em escova visto ao microscópio óptico. 3.000 ×. (Modificado de Junqueira e Carneiro. *Histologia Básica*. 9.ª ed. 1999, fig. 15.25.)

des funcionais características. Na membrana basolateral das células encontra-se a bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase, responsável pela etapa ativa do transporte transepitelial de Na^+ . O transporte do íon Na^+ da célula para o interstício diminui sua concentração citossólica e, juntamente com a eletronegatividade do meio intracelular em relação à luz do intestino, cria gradiente de potencial eletroquímico a favor da entrada de Na^+ na célula. Este sistema permite que, além da absorção do Na^+ , diversas substâncias, como alguns monossacarídeos e aminoácidos, utilizem-se do gradiente de potencial eletroquímico para o Na^+ para serem absorvidas.

CARBOIDRATOS

Carboidratos são moléculas orgânicas que contêm átomos de carbono (C), hidrogênio (H) e oxigênio (O), segundo a fórmula empírica geral $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$, e constituem-se nas fontes energéticas primárias do organismo. Os carboidratos da dieta, com pequenas variações, podem ser classificados como:

- monossacarídeos: glicose, galactose e frutose;
- dissacarídeos: sacarose (açúcar da cana formado pela condensação de glicose e frutose), lactose (açúcar do leite formado por glicose e galactose) e maltose (formado por duas moléculas de glicose);
- polissacarídeos: amido (polímero de glicose encontrado em tubérculos e cereais) e glicogênio (polímero de glicose de origem animal).

Há, ainda, grande número de polissacarídeos presentes nos alimentos que não podem ser digeridos pelo sistema gastrointestinal humano, como por exemplo a celulose, hemicelulose, inulina, pectina, gomas vegetais e mucilagens. Constituem-se nos principais componentes das fibras e, além de estimularem o peristaltismo, podem sofrer fermentação pela ação das bactérias presentes no intestino grosso, gerando produtos que poderão ser absorvidos e metabolizados.

Digestão dos polissacarídeos

As enzimas que catalisam a hidrólise do amido são as α -**amilases** presentes na saliva e no suco pancreático que atuam sobre as ligações glicídicas de maneira aleatória. A ação da **amilase salivar** ou **ptialina** sobre os polissacarídeos leva ao aparecimento de moléculas de glicose, maltose e dextrina (polímero de glicose). A digestão do amido inicia-se quando o alimento é mastigado e, após a deglutição, continua no estômago por um período de tempo adicional. O suco gástrico é altamente ácido (pH 1,5-2,0), oferecendo ambiente desfavorável à ação da amilase salivar. Desta maneira, quando o bolo alimentar é misturado ao suco gástrico, a digestão dos carboidratos cessa. À medida que deixa o estômago e penetra no intestino delgado, o quimo é neutralizado pelo suco pancreático alcalino (pH 8,8) e pela bile (pH 8,0). A **amilase pancreática**, secretada no duodeno, continua a digestão iniciada pela amilase salivar, hidrolisando em poucos minutos praticamente todos os oligossacarídeos restantes em maltose e isomaltose (Figura 45.2).

Parte do amido presente nos alimentos está protegida pelas membranas celulares vegetais, formadas principal-

mente por celulose, molécula não digerida por enzimas humanas. O cozimento resulta na destruição das membranas vegetais e possibilita a ação da ptialina. Como dito anteriormente, a ação bacteriana no cólon pode levar à fermentação de polissacarídeos não digeridos, formando compostos como os ácidos graxos de cadeia curta, butirato, acetato e propionato, que podem ser absorvidos e metabolizados.

Digestão dos dissacarídeos

As enzimas que catalisam a hidrólise dos dissacarídeos, denominadas **dissacaridases**, encontram-se localizadas na borda em escova das células da mucosa intestinal. São responsáveis pela hidrólise, em monossacarídeos, dos dissacarídeos ingeridos, bem como daqueles resultantes da quebra do amido. Existem quatro dissacaridases responsáveis pelas fases finais da digestão dos carboidratos: **maltase**, que hidrolisa maltose em duas moléculas de glicose; **sacarase-isomaltase**, enzima bifuncional que hidrolisa a molécula de sacarose em glicose e frutose e a molécula da isomaltose em duas moléculas de glicose; **lactase**, que catalisa a hidrólise de lactose em glicose e galactose; **trease**, que hidrolisa trealose em duas moléculas de glicose (Figura 45.2).

Dessa maneira, após as ações das amilases e das dissacaridases, os monossacarídeos glicose, galactose e frutose encontram-se no interior do intestino delgado em condições de serem absorvidos pela membrana dos enterócitos.

Absorção dos monossacarídeos

Na dieta do tipo ocidental, a quantidade de glicose produzida pela digestão atinge quantidades como 180 g/dia. Toda a glicose e galactose são absorvidas, mas para a frutose observa-se capacidade limitada de absorção. Ingestão maior que 50 g de frutose causa dor e inchaço abdominais, borborigmo, flatulência e diarreia, ocorrências comuns nas síndromes de má absorção de carboidratos, discutidas adiante na seção Fisiopatologia.

Os monossacarídeos são absorvidos nas porções proximal e média do intestino delgado pelos enterócitos maduros do terço superior dos vilos. **Glicose e galactose** são transportadas contra seus gradientes de potencial eletroquímico através da borda em escova, por uma proteína cotransportadora, juntamente com Na^+ , denominada SGLT1, acumulando-se nas células. O transportador SGLT1 é uma proteína de 73 kDa, inibível por florizina, que se liga simultaneamente a dois íons Na^+ e a uma molécula de glicose ou galactose. O transportador opera de maneira muito rápida, com cerca de 1.000 ciclos por segundo. A energia para esse transporte vem do gradiente eletroquímico para o Na^+ (Figura 45.2). Como dito anteriormente, esse gradiente é mantido pelas bombas $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPases da membrana basolateral. O resultado desse sistema é que, para cada molécula de glicose ou galactose que é transportada através da borda em escova, dois íons Na^+ (e dois ânions acompanhantes) são transportados através do epitélio. Do interior dos enterócitos as moléculas de glicose atravessam a membrana basolateral por difusão facilitada, transportadas pela proteína GLUT2, que é inibível por floritina e citocalasina B. A reversibilidade desse transportador garante o aporte

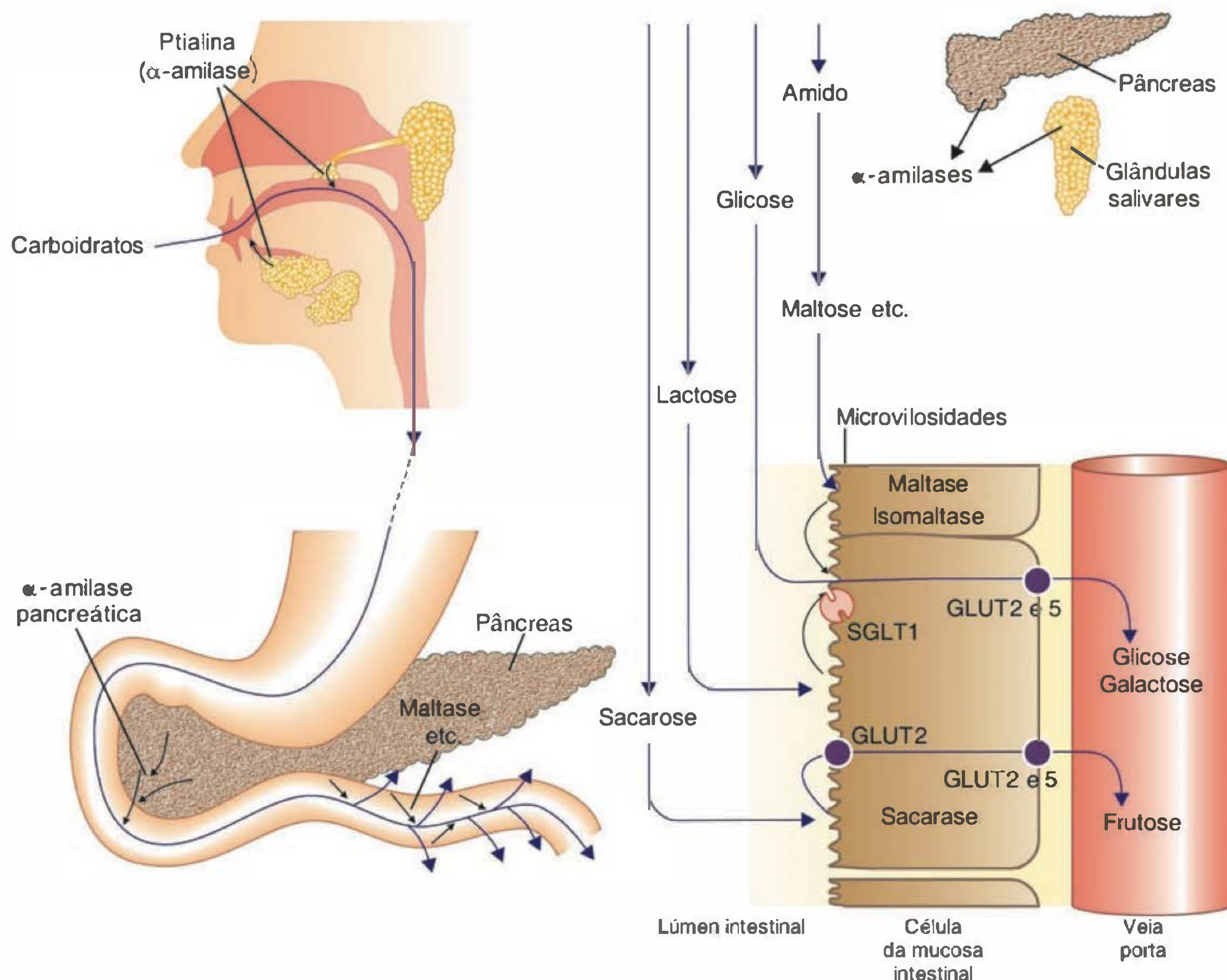


Fig. 45.2 Digestão de carboidratos e transporte passivo de monossacarídeos pelo enterócito. Na borda em escova a absorção de glicose e galactose se dá acoplada ao Na^+ , via transportador SGLT1. A frutose entra na célula através do GLUT5. Na membrana basolateral, os três tipos de monossacarídeos são transportados para o interstício via GLUT2. A molécula de frutose poderia também ser transportada pelo GLUT5. (Modificado de Silbernagl S. & Despopoulos A. *Fisiologia. Texto e Atlas*. 5.ª ed. 2003, p. 259, quadro 10.17A.)

de glicose aos enterócitos a partir do sangue quando da ausência da hexose na luz do intestino.

As moléculas de **frutose** são absorvidas passivamente pelo intestino, por um processo completamente independente da absorção de glicose, tanto na borda em escova quanto pela membrana basolateral (Figura 45.2). Na borda em escova, o transporte é feito por uma molécula transportadora denominada GLUT5. Esse mecanismo é exclusivo para a frutose e é expresso tanto na borda em escova quanto na membrana basolateral dos enterócitos. Do enterócito, a frutose é transportada através da membrana basolateral pelo GLUT2, atingindo o interstício e o plasma.

Fisiopatologia

INTOLERÂNCIA AO LEITE

A deficiência da enzima **lactase** é ocorrência comum. Apenas em pessoas originárias do norte da Europa a lactase persiste após a infância. Na maior parte do restante da população, a lactase é perdida gradualmente durante a adolescência, resultando numa situação denominada **alactasia**. Nesta situação, as moléculas de lactose não são digeridas e, portanto, não são absorvidas, permanecendo na luz intestinal onde servem de substrato para a fermenta-

ção pelas bactérias. Isto resulta em aumento considerável da osmolaridade intestinal e na formação de dióxido de carbono (CO_2), gás metano e hidrogênio. Mesmo o consumo de quantidades moderadas de lactose pode levar a diarréias severas e dores abdominais (cólicas). A interrupção do consumo de lactose, cuja fonte principal é o leite, reverte completamente o quadro. Contudo, tais pessoas podem consumir normalmente iogurtes e outros produtos fermentados de leite, uma vez que a lactose é convertida a ácido láctico durante o processo de fabricação.

Além do quadro descrito no parágrafo anterior, um defeito genético pode causar **intolerância congênita ao leite**. Trata-se de síndrome rara que causa diarréia severa em bebês alimentados com leite ou outros produtos que contenham lactose. Pode provocar desidratação e desequilíbrio eletrolítico graves e potencialmente letais. O problema pode ser evitado alterando-se a dieta do bebê portador, substituindo-se a lactose por sacarose ou frutose.

DEFICIÊNCIA DA SACARASE-ISOMALTASE, DA MALTASE OU DA TREALASE

Esta pode ser uma deficiência genética ou adquirida, fruto de infecção intestinal, resultando na perda das dissacaríases. As pessoas com este tipo de deficiência são into-

lerantes a açúcares, que não podem ser hidrolisados, e sofrem dos mesmos sintomas dos indivíduos alactásicos. É relativamente fácil evitar maltose e trealose, visto estarem presentes em poucas fontes na dieta. Os indivíduos com deficiência da sacarase-isomaltase têm dificuldades maiores, uma vez que alimentos como biscoitos, geléias e outros produtos manufaturados contêm sacarose adicionada. Entretanto, por tratar-se de defeito genético autossômico recessivo bastante raro, apenas pequena parte da população é acometida.

MÁ ABSORÇÃO DE GLICOSE-GALACTOSE

Esta síndrome caracteriza-se por diarreia severa iniciada no período neonatal, que cessa imediatamente pela remoção de açúcares (glicose, galactose e lactose) da dieta. É uma síndrome rara, acometendo atualmente cerca de 300 pessoas no mundo. Em estudos auto-radiográficos foi mostrado que o defeito está na diminuição da quantidade do transportador SGLT1 na borda em escova. Esta redução é resultado de mutações no gene do transportador que impedem sua migração até a membrana dos enterócitos. De natureza autossômica recessiva, acomete em sua maioria indivíduos do sexo feminino (70% dos casos).

PROTEÍNAS

Proteínas são grandes polímeros que, diferentemente de amido e glicogênio (que são constituídos de um único tipo de monômero, a glicose), são formados por uma variedade de aminoácidos. Potencialmente, há a possibilidade da formação de infinitos tipos de proteínas, compostas de diferentes números (entre 50 e 1.000 aminoácidos em uma molécula de proteína) de diferentes aminoácidos, combinados em diferentes seqüências. Pequenas proteínas têm massa molecular de cerca de 50.000 a 100.000 D, enquanto algumas das maiores proteínas têm massa molecular maior do que 1.000.000 D. Ainda, além das proteínas, polímeros menores contendo cerca de 50 aminoácidos são importantes na regulação do metabolismo e são coletivamente denominados polipeptídeos.

A ingestão de proteínas pode variar consideravelmente, mas, numa dieta ocidental típica, a quantidade ingerida

situa-se entre 70 e 100 g por dia. Além disso, cerca de 50 a 60 g de proteínas por dia, de origem endógena, provenientes das secreções e da descamação do trato gastrointestinal, são adicionados às proteínas exógenas.

Digestão das proteínas

As proteínas endógenas e exógenas estão sujeitas à hidrólise por uma gama de **proteases** e **peptidases**, secretadas pelo estômago, pâncreas e pela borda em escova dos enterócitos (Figura 45.3), o que gera grande quantidade e variedade de peptídeos de tamanho médio e pequeno, assim como aminoácidos livres (Tabela 45.2).

A digestão das proteínas tem início no estômago, pela ação da **pepsina**. As células principais das glândulas gástricas secretam pepsinogênio, molécula precursora da pepsina. O baixo pH do conteúdo gástrico, devido à secreção de ácido clorídrico pelas células parietais, resulta na separação de um fragmento polipeptídico do pepsinogênio e sua conversão na enzima ativa, a pepsina. Esta enzima é mais ativa em pH baixo (em torno de 2,0) e hidrolisa ligações peptídicas. Com o esvaziamento gástrico e a secreção alcalina para o duodeno proveniente do pâncreas, a pepsina é inativada. Apesar do fato de a pepsina ser especialmente capaz de digerir o colágeno, a fase gástrica não é essencial para a digestão de proteínas, e mesmo pacientes com gastrectomia total absorvem proteínas normalmente.

Além da secreção alcalina, o suco pancreático contém outras peptidases, secretadas no duodeno na forma de pró-enzimas inativas. São elas as **endopeptidases** (quebram proteínas hidrolisando ligações peptídicas entre aminoácidos específicos) **tripsina**, **quimotripsina** e **elastase**, e as **exopeptidases** (removem aminoácidos, um a um, a partir das extremidades amino ou carboxiterminais, também por hidrólise das ligações peptídicas) **carboxipeptidase A** e **carboxipeptidase B**.

A análise do conteúdo do jejuno, recolhido após administração de proteínas padrão (como albumina), mostra que a maior parcela consiste em peptídeos compostos por 3 a 6 resíduos de aminoácidos que, de acordo com seu peso molecular médio, correspondem a uma concentração de 120 a 145 mM. A concentração de aminoácidos livres situa-se entre 0,6 e 16 mM. A digestão das proteínas e a

Tabela 45.2 Enzimas proteolíticas do sistema gastrointestinal		
Enzima	Secretada por	Ação sobre
Endopeptidases		
Pepsina	Mucosa gástrica	Região próxima a aminoácidos aromáticos, como leucina ou metionina
Tripsina	Pâncreas	Ésteres de lisina ou arginina
Quimotripsina	Pâncreas	Ésteres aromáticos
Elastase	Pâncreas	Ésteres alifáticos neutros
Enteropeptidase	Mucosa intestinal	Tripsinogênio → tripsina
Exopeptidases		
Carboxipeptidases	Pâncreas	Aminoácidos na posição carboxiterminal
Aminopeptidases	Mucosa intestinal	Aminoácidos na posição aminoterminal
Tripeptidases	Borda em escova	Tripeptídeos
Dipeptidases	Borda em escova	Dipeptídeos

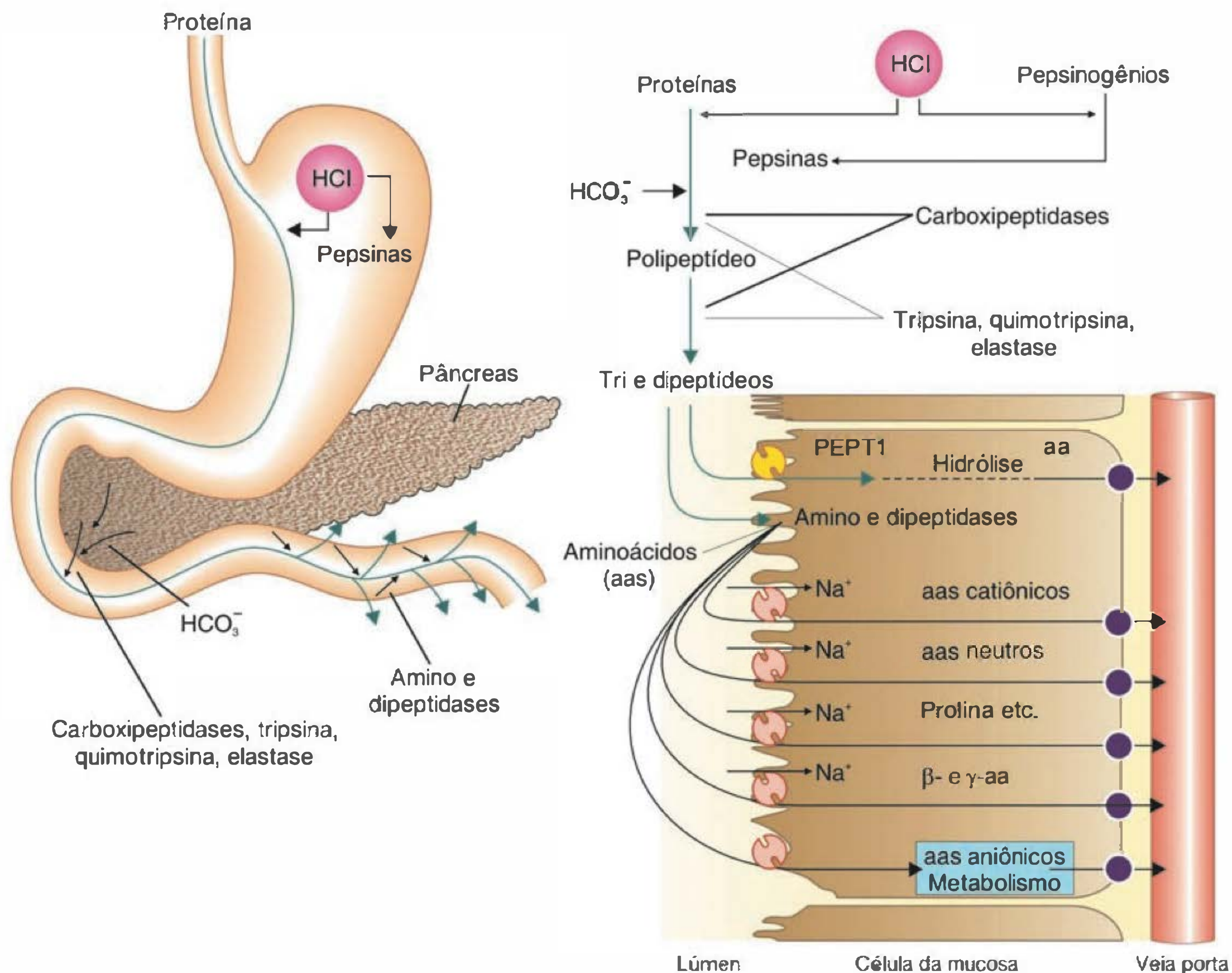


Fig. 45.3 Modelo proposto para a digestão de proteínas e absorção de di e tripeptídeos pelos enterócitos. Na membrana apical o transportador PEPT1 promove a translocação para o interior celular. Di e tripeptídeos podem ser hidrolisados a aminoácidos no citoplasma e transportados através da membrana basolateral por mecanismos ainda não conhecidos. (Modificado de Silbernagl S. & Despopoulos A. *Fisiologia. Texto e Atlas*. 5.^a ed. 2003, p. 259, quadro 10.17B.)

absorção dos produtos finais aparentemente são ilimitadas. Algumas proteínas e oligopeptídeos são rapidamente degradados. Entretanto, algumas estruturas são bastante resistentes à hidrólise e a quantidade e velocidade pelas quais as proteínas são quebradas dependem de sua composição (seqüência de aminoácidos) e de modificações pós-translacionais, como glicosilação, que gera peptídeos mais resistentes à hidrólise.

A despeito do fato de os oligopeptídeos de cadeia média serem os produtos primários da digestão localizados no lúmen, eles são clivados subsequente por uma variedade de peptidases ancoradas à membrana da borda em escova dos enterócitos. Medidas da atividade hidrolítica das peptidases em homogenatos de mucosa e na borda em escova isolada demonstraram que, dependendo do tamanho da cadeia dos substratos peptídicos, há enormes diferenças na atividade e localização subcelular das enzimas. Quando dipeptídeos são usados como substrato, cerca de 90% da atividade total da mucosa podem ser atribuídos a enzimas intracelulares, enquanto com tripeptídeos, apenas cerca de 50% da atividade hidrolítica são originários da fração citossólica solúvel. No caso de tetrapeptídeos e peptídeos maiores, essencialmente toda atividade está localizada na borda em escova. A atividade elevada das pepti-

dases intracelulares com especificidade para a hidrólise de di e tripeptídeos indica que estas formas, e não peptídeos maiores, podem ser absorvidas como tal e hidrolisadas intracelularmente para a liberação de aminoácidos livres. As quantidades relativas de di ou tripeptídeos que são hidrolisados na borda em escova ou que ganham o compartimento intracelular não são conhecidas. Essas duas vias dependem da afinidade e das concentrações dos substratos que competem pelos sítios das enzimas ancoradas na membrana e pelos transportadores também ali localizados. Apesar da atividade das dipeptidases de membrana apresentar limites, ou seja, apresentar um número máximo de moléculas sobre as quais podem agir em determinada unidade de tempo, a hidrólise luminal de di e tripeptídeos ocorre rapidamente, especialmente quando as enzimas não estão sobrecarregadas com substratos.

Absorção de peptídeos e aminoácidos

Baseado nos 20 aminoácidos que compõem as proteínas, existem milhares de di e tripeptídeos que diferem em estrutura, tamanho molecular, polaridade e carga. Assim, postulou-se a existência de diversos transportadores de peptídeos para os diferentes grupos de substratos. Entre-

Tabela 45.3 Sistemas de transporte de aminoácidos na borda em escova

Sistema de Transporte	Aminoácidos	Dependência do Na ⁺
Aminoácidos neutros		
NBB	Aminoácidos neutros	Sim
PHE	Fenilalanina e metionina	Sim
IMINO	Prolina e hidroxiprolina	Sim
β	β-alanina	Sim
Aminoácidos ácidos		
X ⁻ _{GA}	Glutamato e aspartato	Sim
Aminoácidos básicos		
Y ⁺	Aminoácidos básicos	Sim
y ⁺	Aminoácidos básicos	Não

tanto, mesmo utilizando vários tipos de análise, como clonagem do transportador intestinal de di e tripeptídeos, análises de bancos de dados genômicos de mamíferos e aplicação de técnicas imuno-histológicas não foi encontrado mais de um tipo de transportador de peptídeos na borda em escova. O transportador de peptídeos (mas não de aminoácidos) **PEPT1**, curiosamente inibível por hipoglicemiantes orais da classe das sulfoniluréias, faz parte de uma família de transportadores denominada **POT** (transportadores próton-oligopeptídeos) ou **PTR** (transportadores de peptídeos). Outra forma, denominada **PEPT2**, está localizada em células epiteliais dos túbulos renais, pulmões, glândulas mamárias e células da glia. O transporte intestinal de peptídeos via **PEPT1** é do tipo eletrogênico, ou seja, apresenta transferência líquida de carga para o interior da célula e tem dependência apenas parcial com o Na⁺. O modelo proposto envolve a participação de outro tipo de transportador, denominado **NHE-3**. Segundo este modelo, os peptídeos atravessam a membrana apical dos enterócitos juntamente com íons H⁺, via transportador **PEPT1**, causando acidificação celular. O H⁺ que entra na célula é trocado pelo Na⁺, ou seja, é transferido de volta ao lúmen pelo transportador **NHE-3**, um contratransportador Na⁺/H⁺ localizado na membrana apical que utiliza o gradiente de potencial eletroquímico para o Na⁺ para a realização do transporte (Figura 45.3). Este modelo também explica a influência do pH sobre o transporte, bem como a necessidade de neutralização dos peptídeos carregados positivamente para sua absorção eficiente, o que é possibilitado pelo pH alcalino do jejuno.

A passagem de aminoácidos através da borda em escova é realizada por uma série de mecanismos de transporte localizados na membrana apical dos enterócitos (Tabela 45.3). Alguns aminoácidos podem utilizar transportadores diferentes. Em alguns deles, observa-se dependência do Na⁺ para o transporte, à semelhança do que ocorre na absorção de glicose. Entretanto, o transporte também pode ocorrer de maneira independente do Na⁺, por difusão simples ou por difusão facilitada. Na membrana basolateral, a passagem dos aminoácidos pode ocorrer por transporte ativo, difusão simples ou difusão facilitada. A dependência do Na⁺ também

é variável para os diferentes tipos de transporte. De maneira geral, os sistemas dependentes de Na⁺, denominados **A** e **ASC**, são responsáveis pelo transporte no sentido plasma-enterócito, ou seja, para o interior da célula a partir do plasma, com a função de prover a célula dos aminoácidos necessários para a síntese protéica durante os períodos interdigestivos. A energia vem do gradiente de potencial eletroquímico para o Na⁺ gerado e mantido pela Na⁺-K⁺ ATPase da membrana basolateral. Já os sistemas independentes de Na⁺, denominados **asc**, **y⁺** e **L**, têm a função de transportar os aminoácidos em direção ao plasma, ou seja, de promover a absorção dos aminoácidos que entraram na célula a partir do lúmen como tal ou provenientes da degradação intracelular dos di e tripeptídeos.

LIPÍDEOS

Na dieta ocidental, são consumidos aproximadamente 100 g de lipídeos por dia, o que equivale a 40% das calorias ingeridas. Deste montante, cerca de 95% constituem-se de **triacilgliceróis** ou **triglicerídeos**, moléculas cujo glicerol é esterificado por três ácidos graxos. Os demais 5% dividem-se em **fosfolipídeos** (formados por glicerol esterificado por dois ácidos graxos e principal constituinte das membranas), **colesterol** e outras moléculas esteróides, além das **vitaminas lipossolúveis** (A, D, E e K).

Além dos lipídeos ingeridos, outros, de natureza endógena, aumentam em cerca de 60 g/dia a quantidade de lipídeos lançados ao intestino. Estes são provenientes da bile (saís biliares, fosfolipídeos e colesterol), células intestinais descamadas e bactérias mortas. O intestino absorve 95% dos lipídeos lançados em seu lúmen e a maior parte desta absorção ocorre antes que se atinja o íleo.

Digestão dos lipídeos

A digestão e a absorção dos triacilgliceróis são dificultadas pelo fato de se tratar de moléculas insolúveis em água (Figura 45.4A). Assim, para que ocorra a absorção deste tipo de composto, são necessários diversos processos que incluem (1) a dispersão dos lipídeos ingeridos em uma emulsão, o que aumenta o contato das enzimas lipolíticas com os triglicerídeos, (2) sua hidrólise enzimática, (3) a

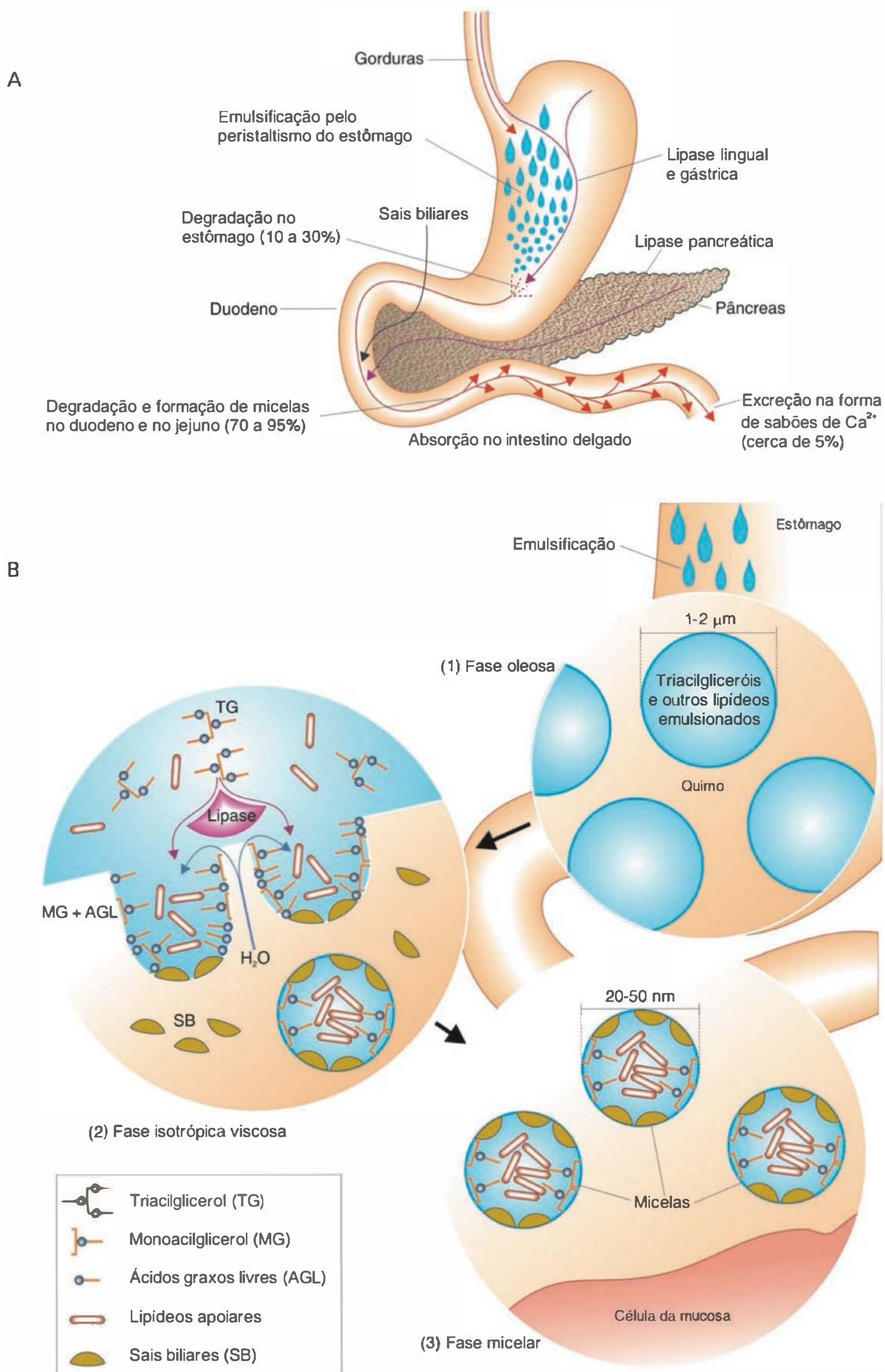


Fig. 45.4 Digestão de lipídeos (A) e formação de micelas (B). As ações conjuntas das enzimas digestivas e dos sais biliares permitem a quebra das moléculas de gordura e sua solubilização para poderem alcançar a membrana dos enterócitos. (Modificado de Silbernagl S. & Despopoulos A. *Fisiologia. Texto e Atlas*. 5.^a ed. 2003, p. 253, quadro 10.14.)

formação de micelas, ou estruturas solúveis em água para permitir o transporte através de camadas estacionárias até o epitélio intestinal, (4) a captação dos ácidos graxos pelo epitélio, (5) a formação intracelular dos quilomícrons a partir dos ácidos graxos internalizados e, finalmente, (6) a passagem dos quilomícrons para a circulação sistêmica formada pelos vasos linfáticos.

Durante a mastigação, os lipídeos são, ao menos parcialmente, liberados dos demais constituintes dos alimentos e fracionados. A língua secreta a **lipase lingual** que, de fato, inicia sua ação quando o alimento é misturado aos sucos gástricos ácidos, visto que seu pH ótimo de ação situa-se na faixa de 3.

O estômago é responsável por cerca de 20% da digestão dos lipídeos e secreta a **lipase gástrica** por meio das células principais. A lipase gástrica também age em meio ácido e é resistente à desnaturação pela pepsina, agindo preferencialmente sobre triglicerídeos de cadeia média, como os presentes no leite (8-10 átomos de carbono). Os principais produtos da digestão da lipase gástrica são diacilglicerol e ácidos graxos livres. As contrações gástricas, o meio ácido e a ação da pepsina na digestão das proteínas, com conseqüente liberação dos lipídeos, geram emulsões formadas por pequenas partículas que são lançadas no duodeno pelo esvaziamento gástrico.

No duodeno, a emulsificação dos lipídeos continua pela ação dos sais biliares (que funcionam como detergentes) e fosfolipídeos secretados pela vesícula biliar. A presença do conteúdo ácido no duodeno, bem como dos lipídeos e aminoácidos, estimula, ao mesmo tempo, o esvaziamento da vesícula biliar e a secreção do suco pancreático alcalino que contém, entre outras enzimas, a **lipase pancreática**. Esta enzima, bastante ativa em pH alcalino, depende de um co-fator denominado **colipase**, secretado na forma de pró-colipase, juntamente com os demais constituintes do suco pancreático. No duodeno, a pró-colipase é clivada pela pepsina, liberando o co-fator. A ação combinada das secreções biliar e pancreática permite a digestão final dos triglicerídeos, uma vez que a ação da bile leva à formação de estruturas lipídicas de pequeno diâmetro, aumentando assim a área de superfície disponível para a hidrólise por parte da lipase pancreática. A lipase pancreática, agindo sobre os triglicerídeos, produz principalmente 2-monoacilglicerol e ácidos graxos livres.

A maior parte do colesterol proveniente da dieta encontra-se na forma de esteróis livres. Apenas 10-15% encontram-se na forma esterificada e devem ser hidrolisados para poderem ser absorvidos. A enzima envolvida nesta hidrólise é a **colesterol esterase** e é produzida pelo pâncreas e secretada no duodeno juntamente com a lipase pancreática. Da hidrólise dos ésteres de colesterol resultam colesterol livre e também ácidos graxos livres.

A digestão dos fosfolipídeos também ocorre no intestino delgado. A lipase gástrica não é capaz de digerir os fosfolipídeos que se encontram nas micelas mistas, principalmente aqueles na forma de fosfatidilcolina. Uma vez na luz intestinal, os fosfolipídeos são hidrolisados pela **fosfolipase A₂**, pancreática, gerando ácidos graxos e lisofosfatidilcolina. Esta enzima também é secretada como pró-enzima, sendo convertida em sua forma ativa pela clivagem que ocorre no intestino realizada pela tripsina.

Absorção dos lipídeos

Os produtos da digestão dos lipídeos, em sua maior parte formados por ácidos graxos livres e colesterol, interagem com os sais biliares para formar estruturas denominadas **micelas mistas** (Figura 45.4B). Os sais biliares contêm porções hidrofílicas e hidrofóbicas, permitindo a eles envolverem os produtos da digestão lipídica, com as porções hidrofílicas voltadas para o exterior da estrutura e as porções hidrofóbicas, ligadas aos lipídeos, voltadas para o interior. Assim, os sais biliares tornam os produtos da digestão lipídica solúveis em água por "escondê-los" no interior das micelas mistas. Obviamente, há a possibilidade de formação de vesículas de lipídeos, formadas pela coalescência de produtos da digestão lipídica. Estas vesículas tanto podem ser incorporadas pelas micelas quanto alcançar diretamente a mucosa intestinal.

As micelas mistas, antes de alcançarem a borda em escova dos enterócitos, encontram uma barreira, denominada **camada estacionária**, que deixa clara a importância dos sais biliares para a absorção dos lipídeos. A camada estacionária é formada por lâminas de água, de espessura total entre 200 e 500 μm , situadas em justaposição à borda em escova. Assim, cria um ambiente que dificulta a passagem de substâncias lipossolúveis. A passagem dos produtos da digestão dos lipídeos é aumentada em mais de 100 vezes quando são carregados na forma de micelas.

Por serem lipossolúveis, os produtos da digestão dos lipídeos podem atravessar livremente a membrana plasmática dos enterócitos. Para isso, devem ser liberados do interior das micelas, que retornam à luz intestinal a fim de solubilizar outras moléculas. Moléculas de ácidos graxos de cadeia mais longa possuem uma proteína transportadora denominada FABP (*fat acid binding protein*), localizada na membrana dos enterócitos, que realiza o transporte facilitado de tais moléculas para o interior celular. Diversas outras proteínas transportadoras de lipídeos têm sido descritas, como GP330, CD36, SR-BI e caveolina, e apresentam diferentes graus de especificidade de transporte. Tais proteínas, além de promoverem o transporte de ácidos graxos, também são capazes de se ligarem ao colesterol e promover sua entrada no enterócito.

O transporte de colesterol é regulado por transportadores **ABC** (*ATP-Binding Cassette*), uma classe de transportadores reversos do colesterol que utilizam a energia da quebra da molécula de ATP para retornar o colesterol à luz intestinal.

Finalmente, uma quantidade extra de ácidos graxos de cadeia curta é gerada no intestino grosso a partir da fermentação bacteriana de carboidratos, especialmente fibras e amido que não foram absorvidos nas porções anteriores do intestino (cerca de 20% dos carboidratos ingeridos). Esta fermentação chega a contribuir com cerca de 5-10% das calorias diárias necessárias e dá origem, como dito anteriormente, a moléculas de **acetato**, **propionato** e **butirato**. A absorção é passiva, sendo necessário protonação dos ácidos graxos para se transformarem em moléculas neutras. Então, os ácidos graxos podem ser utilizados localmente para fornecimento de energia às células do intestino grosso ou serem transportadas ao fígado via sistema porta.

Após sua entrada nos enterócitos, os ácidos graxos e demais compostos da digestão lipídica ligam-se a pro-

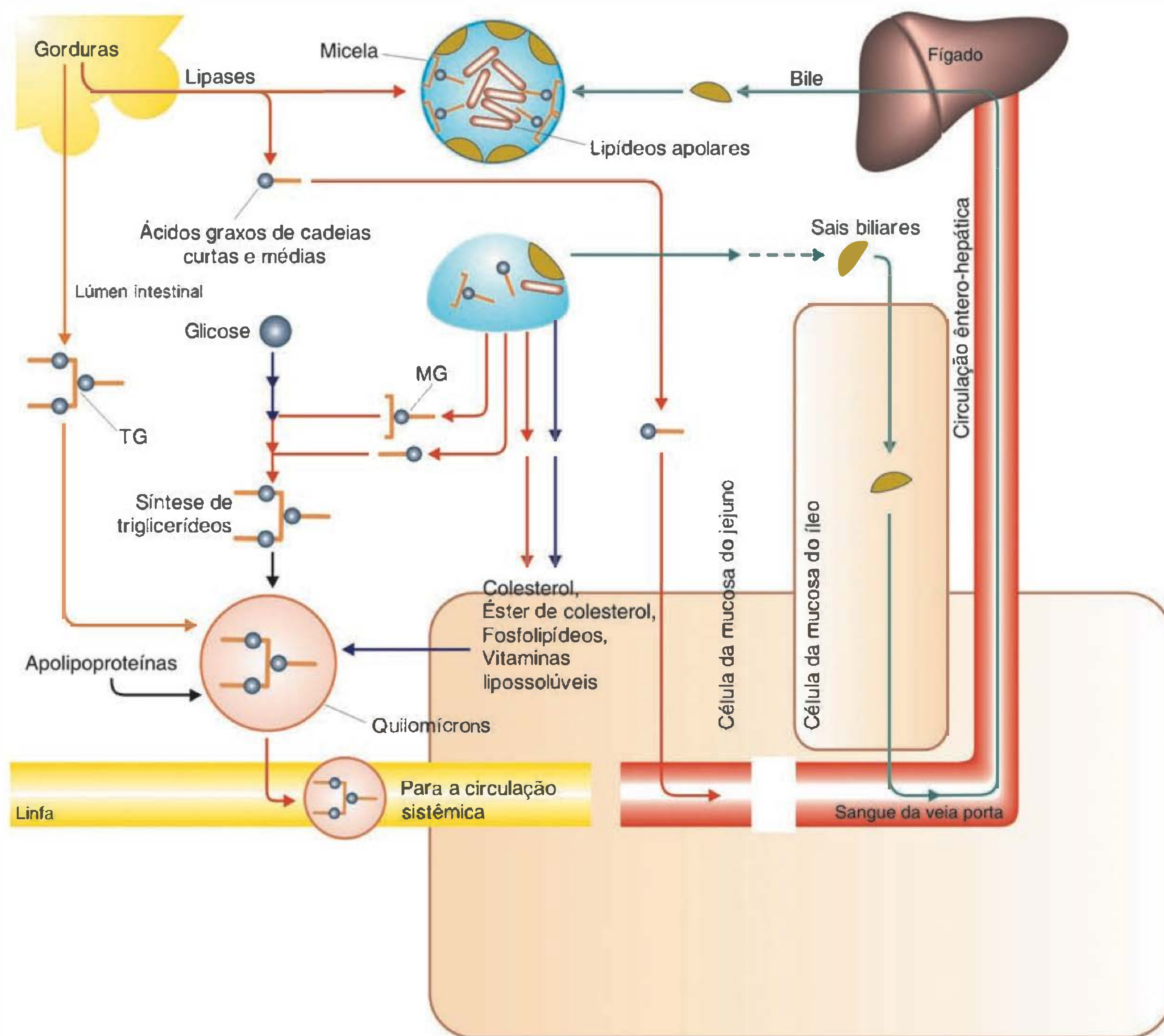


Fig. 45.5 Absorção de lipídeos. Liberados do interior das micelas, os produtos da digestão lipídica atravessam a membrana dos enterócitos e formam os quilomícrons, juntamente com as apolipoproteínas, sendo, então, transferidos para a linfa e posteriormente para a circulação sistêmica. TG = triglicerídeos; MG = monoacilglicerol. (Modificado de Silbernagl S. & Despopoulos A. *Fisiologia. Texto e Atlas*. 5.^a ed. 2003, p. 257, quadro 10.16C.)

teínas intracelulares, presentes, sobretudo, no jejuno. São responsáveis pelo tráfego intracelular, direcionando os ácidos graxos ao retículo endoplasmático liso para a ressíntese de triglicerídeos. Este sistema ainda garante a entrada de ácidos graxos nos enterócitos, visto que cria e mantém gradiente de concentração no sentido luz-meio intracelular. Os triglicerídeos formados juntamente com os fosfolídeos, colesterol e vitaminas lipossolúveis são unidos a apolipoproteínas formadas no retículo endoplasmático rugoso para formar os quilomícrons, que consistem em um centro de triglicerídeos, ésteres de colesterol e vitaminas lipossolúveis e uma superfície de fosfolídeos, colesterol livre e apolipoproteínas. Os quilomícrons nascentes são transferidos ao complexo de Golgi e incorporados a grânulos de secreção que se fundem à membrana basolateral, liberando seu conteúdo no líquido extracelular. Devido ao seu grande tamanho, os quilomícrons não conseguem atravessar as fenestrações da parede dos capilares. Entretanto,

conseguem penetrar o capilar linfático central, ganhando posteriormente a circulação sistêmica (Figura 45.5).

ABSORÇÃO DE VITAMINAS

As vitaminas fazem parte dos micronutrientes. Participam de processos fundamentais como metabolismo e fornecimento de energia, diferenciação e crescimento. Problemas relacionados à absorção intestinal das vitaminas, incluindo doenças intestinais e congênitas dos sistemas de transporte, interação com drogas, consumo crônico de álcool e constipação intestinal podem levar a deficiências vitamínicas importantes.

Com exceção de pequenas quantidades de vitaminas D, K, niacina e biotina, as vitaminas não são produzidas pelo organismo, o que gera dependência do fornecimento a partir da dieta.

As vitaminas são divididas em dois grupos, de acordo com sua solubilidade em água e gordura – as **vitaminas**

hidrossolúveis (B_1 ou tiamina, B_2 ou riboflavina, B_3 ou niacina, B_6 , B_{12} ou cobalamina, biotina, ácido pantotênico, ácido fólico e ácido ascórbico ou vitamina C) e as **vitaminas lipossolúveis** (A ou retinol, D ou colecalciferol, E ou tocoferol e vitamina K).

Vitaminas hidrossolúveis

Esta classe compõe-se de vitaminas solúveis no líquido luminal do intestino que, dessa forma, podem atingir livremente a superfície absorptiva dos enterócitos. As formas moleculares não ionizadas, ou seja, os ácidos e bases fracos, sobretudo os de baixo peso molecular, são prontamente absorvidas, enquanto os eletrólitos fortes são absorvidos com maior grau de dificuldade. Com base neste princípio, as vitaminas de baixo peso molecular como B_3 , B_6 , C e biotina (peso molecular entre 176 e 244) são rapidamente absorvidas, enquanto as altamente carregadas como B_1 (peso molecular 337) não são. A vitamina B_{12} é um caso particular, visto ser uma molécula ionizada e de alto peso molecular (1.355).

VITAMINA B_1

A vitamina B_1 ou **tiamina** tem importância crítica no metabolismo normal dos carboidratos, onde participa da descarboxilação dos ácidos pirúvico e α -cetoglutâmico e no ciclo das pentose-fosfatos. Pode ser encontrada em alguns tipos de alimentos, como leveduras e legumes. Em cereais, apresenta-se em alta quantidade nos brotos. Sua deficiência em humanos leva a uma variedade de anormalidades clínicas, incluindo algumas de natureza neurológica e cardíaca e ocorre em grande escala em indivíduos alcoólatras e também em diabéticos. Pequena quantidade de tiamina é sintetizada no intestino grosso pela microflora local. Na dieta, existe predominantemente sob a forma de tiamina pirofosfato, que é hidrolisada a tiamina livre na luz do intestino por fosfatases intestinais.

A absorção da tiamina livre ocorre principalmente nas porções proximais do intestino delgado. Pode ocorrer por difusão simples quando as concentrações luminiais são altas (>8 mg) ou por transporte ativo acoplado ao Na^+ nas situações de baixas concentrações luminiais (<2 μ M). A absorção ocorre também por um contratransportador tiamina $^+$ /H $^+$ eletroneutro situado na borda em escova. No interior dos enterócitos, a tiamina livre pode ser fosforilada, convertendo-se novamente em tiamina pirofosfato. Entretanto, apenas a forma livre atravessa a membrana basolateral dos enterócitos em direção à corrente sanguínea, o que ocorre através de mecanismo mediado por carregador, de natureza eletroneutra e dependente de pH. No intestino grosso, a absorção também é realizada via contratransporte eletroneutro tiamina $^+$ /H $^+$.

VITAMINA B_2

A vitamina B_2 ou **riboflavina** atua em reações fundamentais do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos e na conversão do ácido fólico e da vitamina B_6 em suas formas de coenzimas. A deficiência desta vitamina leva a anormalidades clínicas graves, incluindo alterações degenerativas do sistema nervoso, disfunções endócrinas, problemas de pele como rachaduras nos lábios e cantos da boca e também anemia. Além da ingestão, pode ser pro-

duzida pela microflora do intestino grosso. Na dieta, é encontrada sob as formas de **riboflavina-5-fosfato** (FMN) e **flavina adenina dinucleotídeo** (FAD). Estas formas são hidrolisadas no intestino antes de serem absorvidas. Aparentemente, a absorção nas porções proximais do intestino delgado envolve tanto a participação de um sistema transportador independente de Na^+ e inibível por amilorida (um inibidor do trocador Na^+/H^+) quanto a de um sistema ativo de transporte acoplado ao Na^+ .

A absorção é prejudicada pela deficiência de sais biliares, pelo excesso de ingestão de álcool e por outras substâncias como cafeína, sacarina, nicotinamida, ácido ascórbico e triptofano.

VITAMINA B_3

A vitamina B_3 encontra-se em duas formas – **ácido nicotínico** e **nicotinamida**. Esta última, a forma ativa, é constituinte de duas coenzimas, nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP). Estas coenzimas e suas formas reduzidas (NADH e NADPH) são as principais encontradas nos tecidos animais. Tanto a nicotinamida quanto o ácido nicotínico são rapidamente absorvidos pelo estômago e intestino. Em baixas concentrações, a absorção ocorre por difusão facilitada dependente de Na^+ . Nos alimentos, são encontradas predominantemente nas formas de coenzimas, devendo ser hidrolisadas para serem absorvidas.

VITAMINA B_6

Constituem um grupo de compostos relacionados estruturalmente, denominados **piridoxina**, **piridoxal** e **piridoxamina**. Pode ser encontrada na dieta tanto na forma fosforilada quanto desfosforilada. Age como co-fator de inúmeras reações envolvidas no metabolismo de aminoácidos. Deficiência de vitamina B_6 ocorre em diversas situações, incluindo alcoolismo, diabetes e em pacientes que fazem uso prolongado de hidrazinas. A absorção depende da hidrólise intestinal da forma fosforilada, mas os mecanismos permanecem obscuros. Há algumas evidências a favor da absorção por difusão simples, especialmente no jejuno e no íleo.

BIOTINA

A biotina age como coenzima para cinco carboxilases que catalisam reações essenciais para a biossíntese de ácidos graxos, gliconeogênese e catabolismo de certos aminoácidos e ácidos graxos. A deficiência dessa vitamina leva a anormalidades clínicas que incluem desordens neurológicas, retardo no crescimento e anormalidades dermatológicas. O uso crônico de anticonvulsivantes e nutrição parenteral por longo período podem causar deficiência de biotina. Na dieta, pode ser encontrada sob a forma livre ou ligada a proteínas. Esta última é digerida a **biotina** e pequenos peptídeos que contêm biotina, por proteases e peptidases gastrintestinais. As duas formas são convertidas a biotina pela ação da biotinidase, enzima de origem pancreática. O mecanismo de absorção não é totalmente conhecido, mas postula-se um processo de difusão facilitada envolvendo carregador, dependente de Na^+ . A saída da célula, através da membrana basolateral, é feita também por difusão facilitada, porém de maneira independente de Na^+ .

ÁCIDO PANTOTÊNICO

Ocorre nos alimentos como constituinte da coenzima A (CoA) e, portanto, é muito importante no metabolismo de carboidratos, lipídeos e, em menor grau, de proteínas. É hidrolisado a ácido pantotênico livre no intestino antes de ser absorvido. A absorção ocorre por ação de um transportador denominado **SMVT**, um transportador multivitamínicos dependente de Na^+ .

VITAMINA B_{12}

A vitamina B_{12} ou **cobalamina** é sintetizada exclusivamente por bactérias. Está presente nos tecidos animais por aquisição indireta a partir destes microrganismos. Portanto, não está presente em plantas e não ocorre em frutas ou vegetais. Tem grande interesse clínico uma vez que sua ausência causa, entre outras patologias, a anemia perniciosa, doença na qual a maturação das hemácias é retardada. É encontrada sob as formas **adenosilcobalamina** (adoCbl) e **metilcobalamina** (metil Cbl). A metil Cbl é um co-fator necessário para a metilação da homocisteína a metionina.

As cobalaminas estão ligadas a glicoproteínas de alta afinidade. Uma delas, o **fator intrínseco** (IF) produzido no estômago, é necessária para a absorção intestinal normal da vitamina B_{12} . No estômago, a vitamina B_{12} é inicialmente liberada dos seus ligantes orgânicos pela pepsina, ligando-se a uma proteína denominada Hc (ou proteína R), ligação que é favorecida pelo pH ácido do estômago. Com a passagem para o intestino, em ambiente mais básico, o complexo vitamina B_{12} -Hc é desfeito pela ação das enzimas pancreáticas. Assim, ocorre a ligação da vitamina com o IF, o que permite sua absorção. Na borda em escova dos enterócitos existem receptores específicos para o complexo vitamina B_{12} -IF e a absorção depende da presença de cálcio, de componentes da bile e de pH mais elevado (acima de 6). No interior dos enterócitos, a vitamina é liberada do IF e reconvertida a metil Cbl e adoCbl.

ÁCIDO FÓLICO

O ácido fólico é um micronutriente essencial, pois age como coenzima na síntese de DNA e RNA, bem como no metabolismo de diversos aminoácidos, incluindo a homocisteína. A deficiência de ácido fólico acarreta inúmeras anormalidades clínicas, como anemia megaloblástica e retardo do crescimento. Quantidades adequadas previnem certas doenças, como defeitos do tubo neural. Na dieta, a forma mais abundante é o **poliglutamato**, que deve ser convertido a **monoglutamato** para a absorção. Esta conversão é realizada pela folato hidrolase existente tanto na borda em escova quanto no interior da célula. A absorção ocorre nas porções proximais do intestino delgado, por dois tipos de contratransportadores, um folato/ H^+ e outro folato/ OH^- . Na membrana basolateral, a passagem é realizada também por difusão facilitada, via transportador, porém de natureza ainda não determinada.

ÁCIDO ASCÓRBICO

O ácido ascórbico ou vitamina C existe na dieta sob duas formas – a reduzida, **ácido ascórbico** e a oxidada, o **diidroascórbico** (DHAA). A forma reduzida age como co-fator de importantes enzimas que mantêm os metais de transição em sua forma reduzida, na biossíntese de proteínas da matriz extracelular e de neurotransmissores

e na regulação da absorção de ferro. Dentre as anormalidades clínicas provocadas pela deficiência de vitamina C encontra-se o escorbuto, doença caracterizada por fraqueza, letargia, sangramentos difusos, inclusive nas gengivas, hematomas e dificuldade de cicatrização, entre outros componentes.

A absorção requer a transformação do ácido ascórbico em DHAA que é transportado muito mais facilmente pela borda em escova. Uma explicação possível para essa observação reside na semelhança da molécula de DHAA com a glicose, o que possibilitaria seu transporte utilizando os mecanismos existentes para o açúcar, através de co-transporte acoplado ao Na^+ . Na membrana basolateral, o transporte parece se dar de maneira independente de Na^+ .

Vitaminas lipossolúveis

As vitaminas lipossolúveis são substâncias hidrofóbicas, dissolvidas nas porções superiores do tubo gastrintestinal na fase lipídica das emulsões formadas pela mastigação e pelos movimentos gástricos. Como explicado para a absorção de lipídeos, a formação das micelas mistas é de fundamental importância na solubilização dos compostos polares ou lipossolúveis, por possuírem uma região central hidrofóbica onde tais compostos se inserem, cercada por uma superfície hidrofílica capaz de mover-se livremente no meio aquoso da luz intestinal. As vitaminas lipossolúveis situam-se nesta região central, o que lhes permite aproximar-se da superfície dos microvilos na mucosa intestinal, favorecendo sua difusão através da membrana da borda em escova, e assim serem absorvidas.

VITAMINA A

A vitamina A ou **retinol** constitui-se de uma família de vitaminas essenciais que, em suas várias formas (por exemplo, **retinil éster**, **retinal** e **ácido retinóico**) é necessária para a visão, crescimento, reprodução, proliferação, diferenciação celular e integridade do sistema imune. Deficiências de vitamina A resultam em desdiferenciação (metaplasia), queratinização epitelial (traquéia, pele etc.), alterações do apetite que contribuem para diminuição do crescimento e xerofthalmia. As plantas e alguns organismos inferiores, como as algas, sintetizam os **carotenóides**, moléculas precursoras da vitamina A. Porém, não sintetizam vitamina A como tal. Os humanos são capazes de converter carotenóides de origem vegetal em retinol e seus metabólitos, além de obterem-no diretamente dos alimentos.

O éster de retinil proveniente da dieta deve ser emulsificado e hidrolisado a retinol, o que ocorre pela ação de diversas formas de retinil éster hidrolases situadas na borda em escova, e também pela colesterol esterase pancreática, secretada para a luz intestinal. A absorção do retinol é mediada por transportador, num processo de difusão facilitada. O carotenóide, após sua absorção por difusão simples na membrana da borda em escova, é transformado em retinol por duas enzimas presentes no interior do enterócito. Tanto o retinol absorvido como tal quanto o proveniente dos β -carotenos é reesterificado a ésteres de retinil e, em associação aos quilomícrons, transportados pela linfa para a circulação e subsequentemente captado pelo fígado, onde 90% da vitamina A absorvida são estocados.

VITAMINA D

A vitamina D ou **colecalfiferol** é encontrada em poucas fontes de alimento, sobretudo em óleo de fígado e gordura de peixes. É de fundamental importância na manutenção das concentrações séricas de cálcio e fósforo, para a função neuromuscular e metabolismo ósseo. Para tal, participa da regulação da absorção intestinal dos dois íons, bem como de sua deposição óssea. Deficiências da vitamina D na vida adulta levam a uma patologia denominada osteomalácia e, em crianças, a um quadro conhecido por raquitismo.

Alcança a superfície absorptiva do intestino, onde cerca de 50% da vitamina D ingerida são absorvidos, por meio das micelas mistas. Da mesma maneira que a vitamina A, é incorporada aos quilomícrons no interior dos enterócitos e transportada ao fígado após ganhar a circulação através da linfa.

VITAMINA E

Vitamina E é a designação genérica de dois grupos de compostos – **tocopherol** e **tocotrienol** – que são sintetizados pelas plantas e encontrados em óleos vegetais, no amendoim e nozes. Funcionam como antioxidantes, prevenindo a propagação dos danos causados por radicais livres nas membranas biológicas. Na deficiência de vitamina E pode ocorrer anemia como resultado dos danos provocados por esses radicais livres. Neuropatias periféricas podem ocorrer pela ação dos radicais livres sobre os nervos. A forma mais abundante e ativa da vitamina E é o **α -tocopherol**. As moléculas do grupo tocoferol ocorrem na forma livre, enquanto as do grupo do tocotrienol são encontradas na forma esterificada. Esta última forma necessita ser hidrolisada por esterases pancreáticas ou duodenais presentes na borda em escova para poder ser absorvida. É transportada pelas micelas mistas através da camada estacionária do intestino e sua absorção pelos enterócitos se dá por difusão passiva. Após a incorporação intracelular pelos quilomícrons, é transportada até a circulação pelo sistema linfático.

VITAMINA K

É encontrada sob três formas principais – a **filoquinona** ou **vitamina K₁**, encontrada distribuída em alimentos de origem animal e vegetal (sobretudo espinafre), a **menaquinona** ou **vitamina K₂**, encontrada em certos tipos de queijo e também sintetizada endogenamente pela microflora intestinal, e a **menadiona** ou **vitamina K₃**, uma forma sintética. É de fundamental importância para a coagulação sanguínea, uma vez que sete proteínas que funcionam como coenzimas no processo são dependentes da vitamina K. Sua deficiência leva a quadros de hemorragias em mucosas. A filoquinona é absorvida nas porções proximais do intestino por um processo dependente de energia e de natureza saturável. As duas outras formas são absorvidas mais distalmente, inclusive no cólon, por difusão passiva. A eficiência da absorção varia de 10 a 70% da quantidade ingerida, dependendo, sobretudo, da secreção pancreática alcalina e da bile. Também é incorporada intracelularmente pelos quilomícrons e subsequente transportada ao fígado e outros órgãos, como glândulas adrenais, pulmões, medula óssea e rins.

ABSORÇÃO DE ÁGUA E ELETRÓLITOS

O trato gastrointestinal absorve, diariamente, grande quantidade de líquidos e solutos. Aproximadamente 9 litros de água são lançados nas porções superiores do intestino delgado, provenientes da dieta (2 litros), saliva (1,5 litro), secreção gástrica (2,5 litros), bile (0,5 litro), secreção pancreática (1,5 litro) e secreções do próprio intestino delgado (1 litro). Cerca de 98% deste total são reabsorvidos e apenas 100 a 200 mL são excretados nas fezes diariamente. A maior parte da reabsorção, cerca de 85% ou 7,5 litros, ocorre no jejuno e íleo e 13% no cólon. Os mecanismos envolvidos nos transportes de água e eletrólitos seguem os princípios, forças eletromotrizes e vias descritas anteriormente. Em termos de vias de transporte, cabe salientar que, à medida que se caminha pelo intestino em direção ao ânus, modificações nas junções intercelulares vão tornando a via paracelular cada vez menos permeável, ou seja, os segmentos vão sucessivamente passando de epitélios *leaky* para epitélios do tipo *tight*, o que aumenta a participação da via transcelular nas porções finais do trato gastrointestinal. Isto confere às porções distais do intestino a capacidade de regulação fina da absorção e secreção das substâncias, bem como da constituição final das fezes.

Sódio

A maior parte do sódio que chega ao intestino proveniente da dieta e das secreções digestivas é absorvida pelos diferentes segmentos e de diferentes maneiras. No duodeno e no jejuno, a absorção processa-se em larga escala. Particularmente no jejuno, a presença dos produtos da digestão de carboidratos e proteínas faz com que a absorção ocorra em grandes proporções, a despeito do menor gradiente para o Na⁺. Isto ocorre devido à grande quantidade de transportadores disponíveis. No íleo e cólon a absorção encontra grandes barreiras pelo gradiente existente. O transporte na direção da luz intestinal é impedido pela baixíssima permeabilidade da via paracelular dos segmentos distais. A absorção de Na⁺ requer a presença, na membrana basolateral das células, da bomba Na⁺-K⁺ ATPase, associada à assimetria das membranas basolateral e luminal, em relação às suas propriedades de transporte. Esse arranjo cria uma situação extremamente favorável à absorção do Na⁺ a partir da luz intestinal por gerar: (a) uma diferença de potencial elétrico transepitelial, com a face intersticial negativa em relação à luminal; e (b) baixa concentração de Na⁺ intracelular. Assim, o Na⁺ que se encontra na luz intestinal possui força motente proveniente de seu gradiente de potencial eletroquímico para atravessar a membrana luminal em direção ao interior celular. Uma vez dentro da célula, é contínua e ativamente bombeado para o espaço intercelular e intersticial por ação das bombas Na⁺-K⁺ ATPases.

A absorção de Na⁺ ocorre de diferentes maneiras (Figura 45.6), algumas delas já descritas em outras seções deste capítulo. Assim, há o transporte acoplado aos monossacarídeos glicose e galactose (via transportador SGLT1), a aminoácidos e vitaminas hidrossolúveis. Além dessas vias, o sódio pode ser absorvido por co-transporte com íons cloreto, mecanismo encontrado predominantemente no jejuno e íleo, onde se processa por acoplamento de um íon sódio e um íon cloreto, num transporte eletroneutro que responde por cerca de 20% da absorção de Na⁺ no intes-

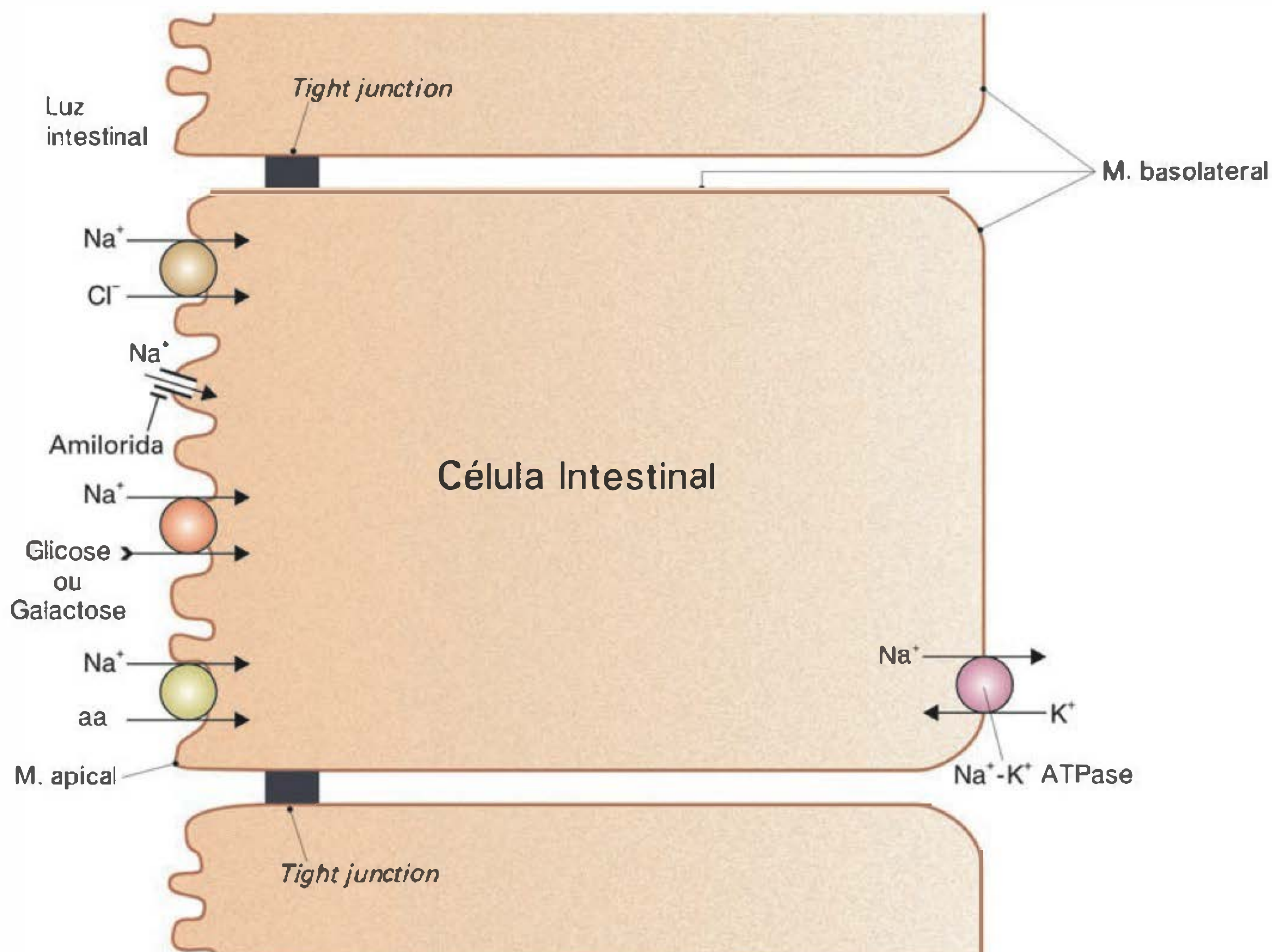


Fig. 45.6 Mecanismos para absorção de Na^+ em enterócitos. Na borda em escova há os transportes passivos acoplados NaCl , Na^+ -glicose, Na^+ -galactose, Na^+ -aminoácidos, além da presença de canais para Na^+ bloqueáveis por amilorida. Na membrana basolateral, a saída do Na^+ da célula se dá principalmente por transporte ativo via Na^+ - K^+ ATPase.

tino delgado. Outro mecanismo de transporte envolve a presença de um trocador Na^+/H^+ na membrana da borda em escova, sobretudo do jejuno e íleo. O hidrogênio proveniente da hidratação do CO_2 intracelular é lançado na luz em troca pelo Na^+ . Da hidratação do CO_2 , também surge o íon HCO_3^- , que é lançado na luz intestinal por um trocador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Da associação dos dois mecanismos resulta a absorção de NaCl .

Finalmente, a entrada de sódio para o enterócito pode ocorrer de modo eletrogênico, desacoplado de qualquer outra substância, por meio de um tipo de canal encontrado em diversos outros sistemas e bloqueável por amilorida.

Cloro

Como descrito na seção anterior que trata da absorção de Na^+ , o cloreto é absorvido por dois sistemas principais – por co-transporte eletroneutro com Na^+ ($\text{Na}^+:\text{Cl}^-$) e por contratransporte com HCO_3^- ($\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$). Na membrana basolateral, a saída do Cl^- se dá de maneira passiva, possivelmente mediada por uma proteína transportadora. Além da via transcelular, a absorção pode ocorrer pelo espaço intercelular devido ao gradiente elétrico gerado pelo transporte de cátions, sobretudo de Na^+ .

Bicarbonato

Os íons HCO_3^- são tanto absorvidos quanto secretados pelo epitélio intestinal. Sua absorção depende da ação do

trocador Na^+/H^+ , uma vez que a combinação luminal de HCO_3^- com os íons H^+ forma CO_2 , um gás altamente permeante nas membranas plasmáticas. A difusão de CO_2 para o interior celular e sua posterior hidratação gera íons HCO_3^- , que atravessam a membrana basolateral provavelmente acoplados ao Na^+ .

Os íons HCO_3^- também são secretados pelo epitélio intestinal, e auxiliam, no duodeno, a neutralização das secreções gástricas ácidas, e no íleo e cólon, a neutralização dos ácidos resultantes dos processos de fermentação bacteriana. Em todos os segmentos, a secreção pode ocorrer por via paracelular, pelo contratransportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$.

Potássio

As concentrações plasmática e intersticial de potássio devem ser mantidas em limites estreitos, uma vez que modificações do equilíbrio deste íon entre os meios intracelular e intersticial são capazes de provocar alterações nas propriedades elétricas celulares. O potássio tanto é absorvido quanto secretado pelo epitélio intestinal. No intestino delgado, sobretudo no jejuno e íleo, o K^+ é reabsorvido na borda em escova dos vilos, tanto passivamente através de canais, quanto ativamente por H^+/K^+ ATPases. Nas criptas, o K^+ é secretado em função do gradiente elétrico que se estabelece pela absorção de íons positivos, como Na^+ e H^+ . Na membrana basolateral, o K^+ é transportado para o interstício através de canais, ou seja, de forma passiva. No cólon, onde se dá a regulação fina dos transportes de íons

e água, a absorção ocorre quando há aumento das concentrações luminiais do íon e secreção em caso de diminuição desta concentração, regulando a homeostase do K^+ nas diferentes situações.

Ferro

O ferro existe nos alimentos sob duas formas principais – na forma **heme**, proveniente de alimentos de origem animal, como parte da estrutura da hemoglobina e mioglobina, e na forma **não-heme**, presente nos vegetais.

O mecanismo de absorção das duas formas é diferente. O ferro heme é absorvido pelas células da mucosa intestinal juntamente com o restante do grupo heme, ou seja, sem processo de transformação ou quebra do grupamento. Sua absorção também independe da composição da refeição e das secreções gastrintestinais. Por outro lado, o ferro não-heme, comumente presente nos alimentos na forma Fe^{3+} , deve ser solubilizado e ionizado pelas secreções gástricas e reduzido a Fe^{2+} . Sua absorção é afetada por alguns fatores como cafeína, polifenóis vindos de alimentos vegetais, consumo excessivo de cálcio, fósforo, zinco ou magnésio. Outros fatores como carnes, peixes e, sobretudo, o ácido ascórbico, de maneira dose-dependente, aumentam a absorção do ferro não-heme. Acredita-se que o ácido ascórbico mantenha o ferro na forma reduzida, impedindo o aparecimento de formas insolúveis.

A absorção do ferro pode ocorrer em qualquer parte do intestino delgado, mas é mais eficiente no duodeno. O Fe^{2+} é transportado por uma proteína denominada **DMT1**, responsável pelo transporte de diversos íons divalentes. Parece haver também o envolvimento de uma via com-

plexa denominada via da mucina-integrina-mobilferrina que auxiliaria a translocação do Fe^{2+} da luz do intestino para o interior do eritrócito. Uma vez no interior dos eritrócitos, o ferro é estocado na forma de **ferritina** e liberado para a circulação de acordo com as necessidades do organismo. O transporte basolateral envolve várias proteínas, como por exemplo o complexo ferroportina1/Ireg1/MPT1. O transporte plasmático se dá acoplado à proteína transportadora transferrina.

Cálcio

A homeostase do cálcio no sangue e no líquido intersticial é um intrincado processo de controle biológico. As concentrações de cálcio no sangue dependem do balanço entre a reabsorção óssea, absorção intestinal e a reabsorção tubular renal por um lado e, por outro, da perda óssea e das excreções pelos rins e intestino. Normalmente, 20% do cálcio ingerido são absorvidos, principalmente no duodeno em ambiente de pH neutro ou levemente ácido, e é muito reduzida nas porções distais do intestino, onde o pH é alcalino. De maneira geral, a absorção de cálcio não é limitada pelo intestino. Existem duas maneiras de absorver cálcio. A primeira é saturável, requer a presença de uma proteína que se liga ao íon, a calbindina, e é regulado pela vitamina D nas porções proximais do intestino delgado. Este sistema de transporte é estimulado quando a ingestão de cálcio é baixa e quando as necessidades são altas, como durante o crescimento corporal, gravidez e lactação. O segundo mecanismo de absorção ocorre predominantemente no jejuno e íleo, por um processo não saturável e independente de fatores nutricionais e regulação fisiológica. Aumentos

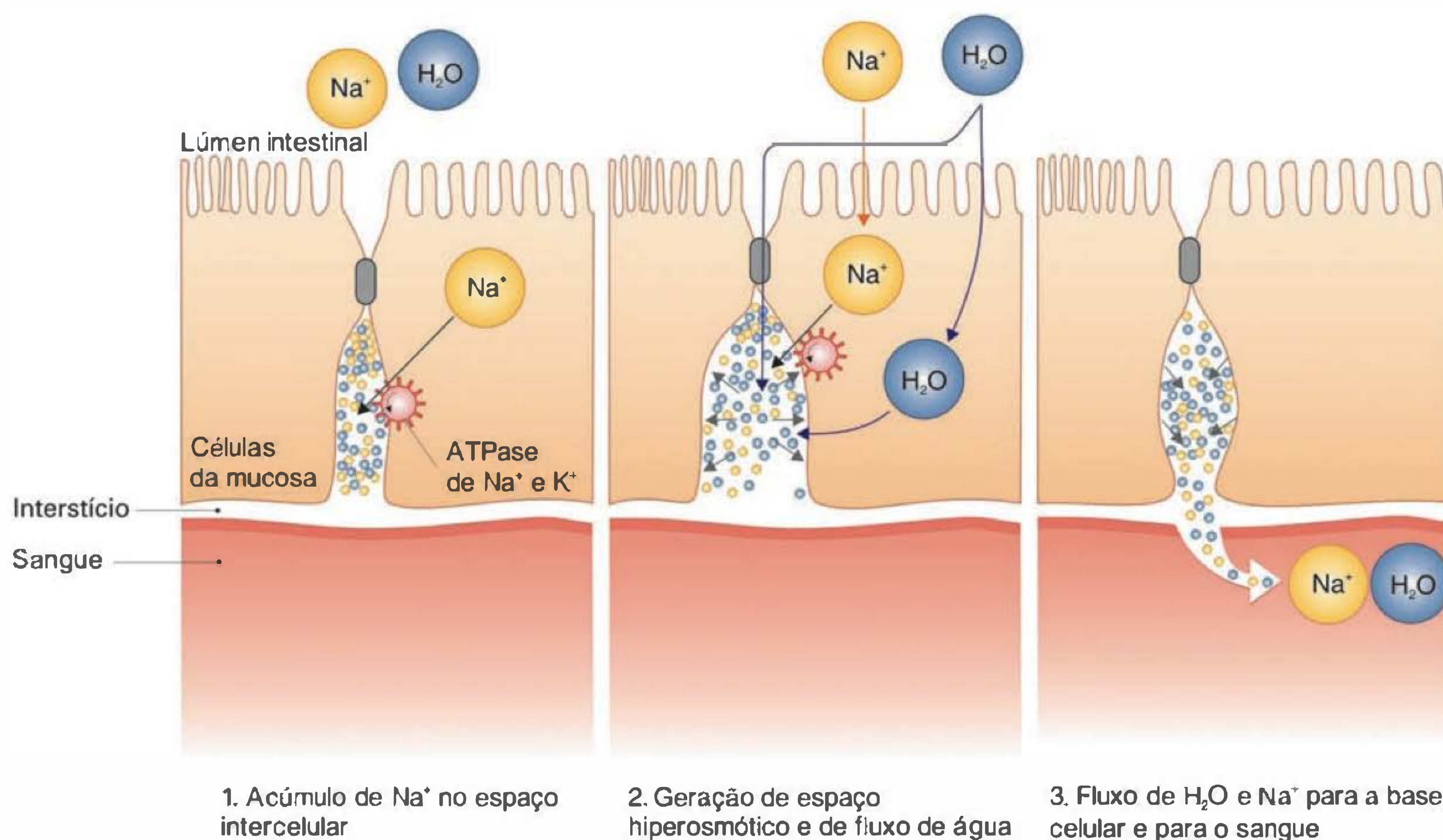


Fig. 45.7 Modelo para a absorção isotônica de água. O transporte de solutos, sobretudo de Na^+ para o interstício, tornando-o hiperosmótico em relação ao líquido presente na luz intestinal, gera gradiente osmótico para o fluxo de água que ocorre principalmente pelo espaço intercelular. (Modificado de Silbernagl S. & Despopoulos A. *Fisiologia. Texto e Atlas*. Artmed, 2003, p. 263, quadro 10.19B.)

na ingestão de cálcio levam a aumentos da absorção por esta via. A absorção diminui com o envelhecimento, provavelmente pela diminuição da conversão renal do precursor de vitamina D para sua forma ativa.

Zinco

O zinco proveniente da dieta encontra-se ligado a proteínas, o que torna necessário sua liberação para poder ser absorvido. O zinco livre é absorvido principalmente no duodeno em ambiente de baixo pH, por processo mediado por um tipo de proteína chamada **metalotioneína**, rica em enxofre. Algumas substâncias podem aumentar a taxa de absorção de zinco, como ácido cítrico, histidina, cisteína e riboflavina. Dos eritrócitos, o zinco entra na circulação onde se liga à albumina, globulinas e transferrina. Cerca de 20% do zinco ingerido são absorvidos.

Água

O transporte de água pelas diversas porções do intestino é sempre de natureza passiva, tendo como força movente o gradiente osmótico gerado pelo transporte transepitelial de solutos, especialmente de sódio. A adição de solutos osmoticamente ativos aos líquidos intercelulares faz com que esses líquidos se tornem hipertônicos em relação ao líquido presente na luz, o que gera fluxo de água através do epitélio intestinal. O próprio movimento de água é capaz de promover o transporte de mais soluto, num processo denominado "arraste pelo solvente".

Como dito anteriormente, as características do epitélio intestinal alteram-se ao longo do eixo axial. Este fato tem grande impacto no transporte de água, visto que, nas porções proximais, o epitélio possui tanto a via transcelular quanto a paracelular disponíveis para o transporte de volume. De fato, no duodeno, observa-se fluxo de água no sentido da luz, ou seja, secreção de volume, como forma de tornar o conteúdo desse segmento isotônico e aumentar a capacidade absorptiva. A partir do jejuno, a atividade é absorptiva. Nas porções mais proximais do intestino, principalmente jejuno e íleo, o transporte de água é isotônico e se dá em grande parte pela via paracelular (Figura 45.7). No cólon, esta via é praticamente impermeável à água, e a pequena absorção que aí ocorre (cerca de 10% do total) se dá por via transcelular, sendo fundamental para a constituição final das fezes.

FISIOPATOLOGIA

DIARRÉIA

O termo diarreia, de origem grega, significa "fluir através de". Caracteriza-se pela eliminação de fezes líquidas, com aumento da massa fecal diária acima de 200 g, e com frequência aumentada para mais de três evacuações por dia. Pode ser classificada em **osmótica**, **secretora**, **exsudativa** ou **motora**, de acordo com as causas.

As **diarréias osmóticas** são causadas pela má absorção de solutos osmoticamente ativos, o que pode ocorrer

por ingestão de solutos pouco absorvíveis (laxantes com manitol, sorbitol, entre outros, além de alimentos dietéticos), má digestão de alimentos (como na deficiência de lactase e outras dissacaridases, presença de fístula gástrica, isquemia intestinal crônica, entre outras) e disfunção dos mecanismos de transporte através da mucosa (como na má absorção da glicose-galactose descrita anteriormente). A presença de solutos na luz intestinal gera gradiente osmótico para o transporte de água no sentido da luz intestinal e, conseqüentemente, aumento do volume das fezes.

As **diarréias secretoras** devem-se ou à absorção diminuída de íons e água (o que por si só aumenta o volume fecal) ou à secreção ativa dos mesmos. Esta secreção pode ser causada por defeitos congênitos, ressecção intestinal, destruição ou redução difusa das células epiteliais da mucosa do tubo digestivo ou, por fim, alteração no AMP/GMPc, cálcio e proteínas quinases intracelulares acarretando diminuição da absorção de sódio e aumento da secreção de cloretos, o que ocorre, por exemplo, por infecções virais e bacterianas.

As **diarréias exsudativas** ou **inflamatórias** são conseqüentes à eliminação de proteínas, muco e sangue provenientes de áreas ulceradas, infiltradas ou inflamadas. São causadas principalmente por infecções virais, bacterianas, protozooses e helmintíases, além de doenças inflamatórias intestinais, enterocolites isquêmica e exsudativa e neoplasias do cólon e reto. As fezes são purulentas, com muco, e a diarreia é persistente mesmo nos períodos de jejum.

As **diarréias motoras** ocorrem por alterações na velocidade de trânsito intestinal, observadas tanto com aumento quanto com diminuição da velocidade, o que permite maior secreção de íons e água para o interior da luz intestinal.

CONSTIPAÇÃO

A constipação intestinal é uma queixa gastrointestinal extremamente freqüente na população. Trata-se de distúrbio caracterizado pela redução do número de evacuações, ou seja, inferior a 3 por semana, com conteúdo de água menor que 40% e peso diário total menor que 35 g.

Pode ter várias causas, como ingestão alimentar inadequada, sedentarismo, perda do reflexo de evacuação por quebra do ritmo dos hábitos diários, viagens, doenças do cólon, neurológicas, endócrinas e metabólicas, uso de determinados medicamentos e distúrbios psiquiátricos.

LEITURA ADICIONAL

1. Basu TK. Intestinal absorption in health and disease: micro-nutrients. *Best Pract & Res Clin Gastr* 2003; 17:957-79.
2. Bender DA. Introduction to nutrition and metabolism. 3rd ed. CRC Press, 2002, 448 p.
3. Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol* 2004; 66:361-84.
4. Mu H, Høy C-E. The digestion of triacylglycerols. *Progress in Lipid Research* 2004; 43:105-33.
5. Wright EM, Martín MG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease – sugars. *Best Pract & Res Clin Gastr* 2003; 17:943-56.

SEÇÃO 7

FISIOLOGIA ENDÓCRINA INCLUINDO REPRODUÇÃO

ENDOCRINOLOGIA,
HORMÔNIOS E GLÂNDULAS

Ubiratan Fabres Machado

Conceituação de hormônio**Glândulas endócrinas e hormônios secretados****Sistemas hormonais**

Sistemas hormonais clássicos

Sistemas hormonais não-clássicos

Classificação dos hormônios quanto à sua natureza química

Hormônios hidrossolúveis

Síntese dos hormônios hidrossolúveis

Secreção dos hormônios hidrossolúveis

Circulação, metabolização e mecanismo de ação dos hormônios hidrossolúveis

Hormônios lipossolúveis

Síntese dos hormônios lipossolúveis

Secreção dos hormônios lipossolúveis

Circulação, metabolização e mecanismo de ação dos hormônios lipossolúveis

Sistemas de retroalimentação**Hormônios produzidos por outros órgãos**

Famílias de fatores de crescimento genéricos

Famílias de fatores de crescimento específicos do sistema hematopoiético

Famílias de fatores de crescimento relacionados às respostas imune e inflamatória

Hormônios de invertebrados e plantas**Fisiopatologia do sistema endócrino****CONCEITUAÇÃO DE HORMÔNIO**

O sistema endócrino tem o papel de realizar o fluxo de informações entre diferentes células, garantindo o funcionamento integrado de todas as estruturas de um organismo. As várias funções do sistema endócrino podem ser resumidas em três grupos: (1) garantir a reprodução, (2) promover crescimento e desenvolvimento e (3) garantir a homeostasia (estado de equilíbrio) do meio interno.

No sistema endócrino, esse fluxo de informações é determinado a partir da mobilização de moléculas sinalizadoras,

que são chamadas de **hormônios**. Neste fluxo de informação intercelular, que define uma ação endócrina, participam a **célula secretora** e a **célula-alvo**: (1) a célula secretora é responsável pela síntese e secreção do hormônio que vai levar a informação; e (2) a célula-alvo é aquela que reconhece o hormônio e altera funções em resposta a esse hormônio. Uma célula é alvo para um determinado hormônio a partir do momento em que expressa um receptor hormonal específico para este hormônio, o que ocorre durante a fase de diferenciação celular. Assim, o **receptor hormonal** é elemento fundamental da resposta endócrina, e será detalhadamente discutido no capítulo sobre mecanismo de ação hormonal.

A definição clássica de hormônio é a de uma substância química produzida por tecidos especializados e secretada

Quadro 46.1 Exemplos

Exemplos que impuseram uma revisão na definição clássica de hormônio.

- Hormônios produzidos e secretados por diferentes tipos celulares do organismo (não glandulares) já foram amplamente caracterizados, e a correlação de hormônio com tecido especializado em produzi-lo foi perdida.
- Sangue é próprio de vertebrados, e sabe-se que em artrópodes vários hormônios circulam através da hemolinfa. Ainda em vertebrados, os para-hormônios difundem-se através do fluido intersticial, alcançando células-alvo sem atingir a corrente sanguínea.
- Já estão bem caracterizados os ecto-hormônios (do grego *ektós*, designa superfície ou exterior) que atravessam o ar ou a água, comunicando diferentes indivíduos da mesma espécie, como os *feromônios* (responsáveis pela atração sexual), ou de espécies diferentes, como os *allomônios* e *kairomônios* (envolvidos em atrações interespecíes).
- Alguns hormônios produzidos por determinadas células são capazes de modular funções na própria célula secretora, sem serem liberados para o meio extracelular (ação intrácina).

na corrente sanguínea, na qual é conduzida até os tecidos-alvo. Entretanto, esta definição foi concebida quando a maioria dos sistemas hormonais conhecidos era restrita a vertebrados e vários princípios desta definição precisam ser reconsiderados de acordo com o conhecimento atual.

Atualmente, a melhor definição de hormônio é: substância química não nutriente capaz de conduzir informação entre duas ou mais células. Entretanto, mesmo esta definição exclui os **alarmônios**, que são substâncias produzidas e utilizadas unicamente em uma mesma célula, mas que preservam a essência da endocrinologia, que é uma coordenação química das funções do organismo. Por outro lado, o caráter químico dos hormônios, que a princípio parece lógico, é restritivo e provavelmente deverá ser revisto em breve. Já se sabe que algumas espécies, como os piróforos (vaga-lumes), podem utilizar a energia da luz para induzir padrões comportamentais entre si; excluir fatores físicos da definição de hormônio já é uma questão que precisa ser revisada. Finalmente, sabe-se que rotas metabólicas são reguladas pelas concentrações de seus substratos, portanto, os nutrientes ainda são eliminados do conceito de hormônio. Assim, fica claro que, independentemente de dificuldades na definição de um hormônio, a sua principal característica é a capacidade de induzir uma resposta celular, isto é, alterar uma função da célula.

GLÂNDULAS ENDÓCRINAS E HORMÔNIOS SECRETADOS

O conhecimento dos sistemas biológicos nasceu em estruturas macroscópicas e evoluiu para estruturas microscópicas e moleculares. É natural, portanto, que os primeiros sistemas endócrinos tenham sido descritos em órgãos que se mostravam capazes de produzir substâncias que agiriam a distância, modificando funções de outras estruturas. Esses órgãos foram chamados de **glândulas endócrinas**, uma vez que o produto de secreção era lançado no meio interno. As principais glândulas endócrinas – gônadas (ovário e testículo), pâncreas, adrenal, tireóide, paratireóide e hipófise – já eram conhecidas no final do século XIX, e foram descritas a partir de observações anatômicas. Nessas glândulas foram caracterizadas as células secretoras dos hormônios e verificou-se que, em uma glândula, diferentes tipos celulares poderiam estar presentes, cada um, na maioria das vezes, responsável pela síntese e secreção de um hormônio específico. Assim, compreendeu-se que uma glândula era capaz de produzir mais de um hormônio.

Também nesses primórdios foram caracterizadas células secretoras que se encontram dispersas em um determinado local, sem formar um tecido especializado, muito menos ainda um órgão (glândula). Por exemplo, no parênquima da glândula tireóide, foram identificadas células especializadas na síntese e secreção de calcitonina, importante na regulação da calcemia. Além disso, à medida que evoluiu a capacidade de demonstrar-se a atividade hormonal de uma molécula, observou-se que praticamente todos os tipos celulares do organismo são capazes de produzir um ou mais hormônios, expandindo o sistema endócrino para muito além das clássicas glândulas endócrinas inicialmente caracterizadas.

Finalmente, é preciso que se comentem as interações entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. Claude Bernard, considerado o pai da Fisiologia, que lançou o conceito de **homeostasia**, demonstrou, na segunda metade do século XIX, que a manutenção do meio interno dependia da atividade coordenada de dois sistemas essenciais: o sistema endócrino e o sistema nervoso autônomo, já salientando que a acetilcolina e a noradrenalina podiam circular no sangue agindo como hormônios. Surgiu então a idéia de que o sistema nervoso se relacionava com o endócrino. Atualmente, observam-se importantes interações neuroendócrinas, especialmente no sistema nervoso central. A medula adrenal, um dos primeiros sistemas definido como neuroendócrino, é sabidamente glândula e gânglio pós-ganglionar ao mesmo tempo. A caracterização dos sistemas neuroendócrinos gerou o termo neuro-hormônio para referir-se às moléculas neles envolvidas. Entretanto, esse termo pouco contribuiu para clarear o conhecimento. O importante hoje é saber que há moléculas como a adrenalina, por exemplo, que agem como hormônio em várias células-alvo, e agem como neurotransmissor na transmissão sináptica.

SISTEMAS HORMONAIS

Sistemas hormonais clássicos

Três são os clássicos sistemas de ação hormonal: (1) sistema **endócrino** (o hormônio age em uma célula-alvo distante, na qual ele chega através do sangue); (2) sistema **parácrino** (o hormônio difunde-se no interstício, agindo em células vizinhas da célula secretora); e (3) sistema **autócrino** (o hormônio, uma vez secretado, volta a agir na própria célula secretora).

Embora sistema endócrino ou ação endócrina possam designar, genericamente, qualquer fenômeno endócrino, atualmente referem-se ao primeiro tipo de ação observado, no qual o hormônio secretado atinge o sangue e vai agir longe da célula secretora. Esse conhecimento surgiu a partir de experimentos de parabiose. A **parabiose** é uma técnica experimental desenvolvida no laboratório de Claude Bernard, em 1862, na qual suturam-se dois animais lado a lado, através da parede lateral da região abdominal; a região da ligadura entre os animais (pele e tecido subcutâneo) se revasculariza, proporcionando a comunicação sanguínea entre os dois organismos. Esta técnica permite demonstrar a existência de fatores humorais circulantes (hormônios), que, produzidos em um animal, determinam efeito biológico no outro, definindo a ação a distância do hormônio. Thales Martins, fisiologista e endocrinologista brasileiro, muito contribuiu à endocrinologia entre os anos de 1920 e 1940, utilizando essa técnica. Thales Martins demonstrou a masculinização do animal pré-púbere colocando-o em parabiose com animal adulto, concluindo que hormônios do adulto passavam para o animal jovem, masculinizando-o. Também demonstrou a existência de hormônios hipofisários reguladores da função gonadal, utilizando a parabiose entre animais adultos normais e castrados. Neste caso, sabe-se que a castração induz um aumento na produção de hormônios hipofisários estimuladores do trofismo (desenvolvimento) das gônadas (hormônios chamados gonadotrofinas). Assim, quando um

Ações endócrinas clássicas

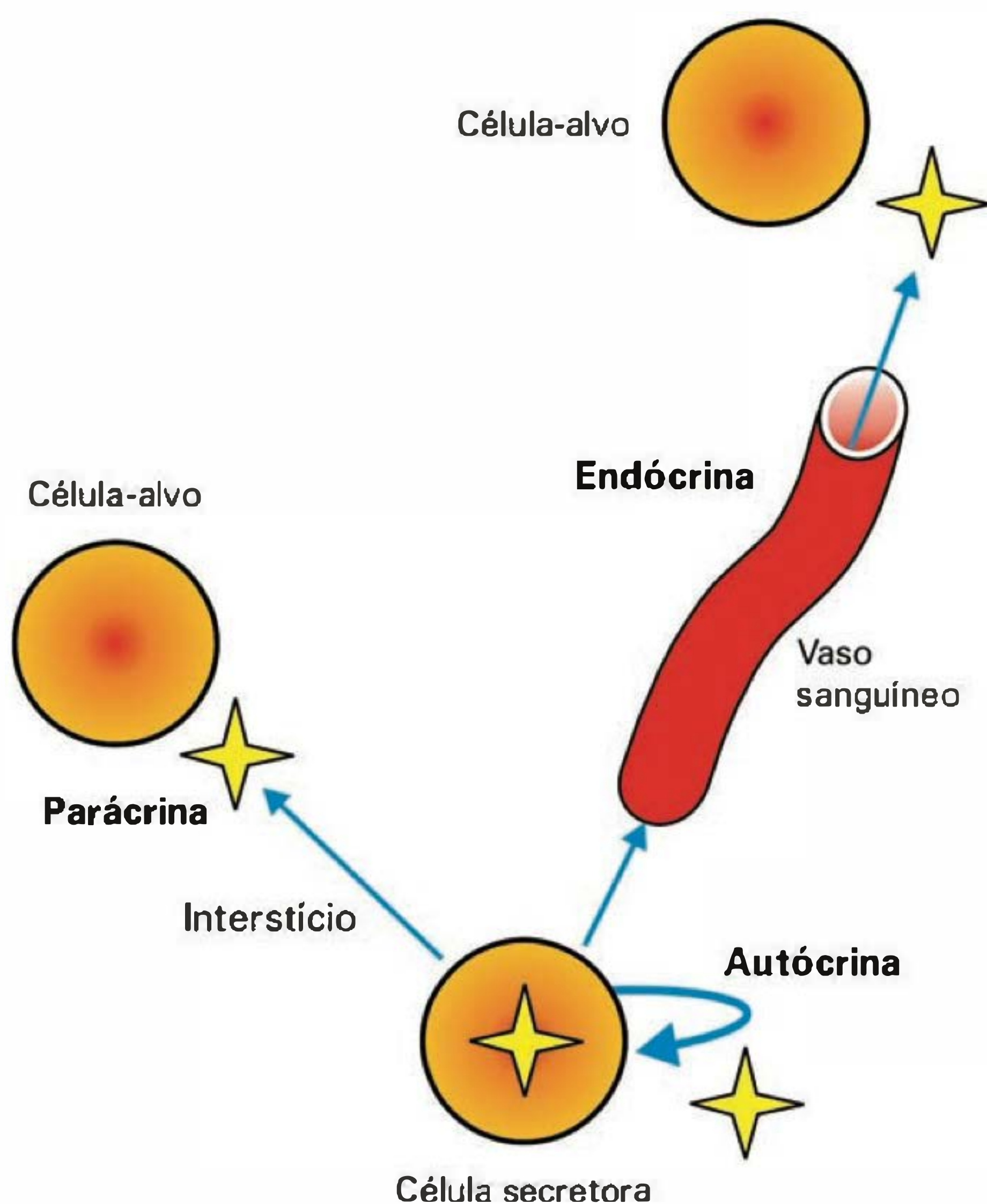


Fig. 46.1 Ações endócrinas clássicas. No centro e abaixo, célula secretora produtora de hormônio (representado por estrela). Na ação endócrina, o hormônio se desloca pela circulação sanguínea e vai agir em célula-alvo distante. Na ação parácrina, o hormônio age em célula-alvo próxima da célula secretora, sem alcançar a circulação. Na ação autócrina, o hormônio secretado no extracelular volta a agir na própria célula secretora.

animal castrado é colocado em parabiose com um normal (que tem a gônada), observa-se, em alguns dias, uma hipertrofia da gônada do animal normal, em consequência ao aumento de gonadotrofinas do castrado, mais uma vez caracterizando a clássica ação endócrina, na qual o hormônio, deslocando-se pela corrente sanguínea, age em células-alvo distantes.

Além dos sistemas descritos, a interação de ações endócrina e nervosa gera as ações **neuroendócrinas**, a partir de neurotransmissores ou de peptídeos secretados por neurônios.

Sistemas hormonais não-clássicos

Novos sistemas hormonais têm sido descritos, em geral operados por hormônios sintetizados em múltiplos sítios e de efeitos principalmente locais. São características desses sistemas: o grande repertório de ações; o cruzamento de suas ações; e, ocasionalmente, ações opostas. Esses hormônios são em geral fatores de crescimento, e alguns exercem ações opostas, como estimulação e inibição de crescimento, conforme o estágio de diferenciação das células-alvo.

Entre os sistemas hormonais não-clássicos, em mamíferos, destacam-se:

- **criptócrino**, a secreção e a ação do hormônio ocorrem em um sistema fechado, que envolve diferentes células, intimamente relacionadas, como, por exemplo, nas interações entre as células de Sertoli e as espermatídes, em que a membrana basal do túbulo seminífero impede que os hormônios se difundam para o interstício testicular.
- **justácrino**, o hormônio sintetizado passa a integrar a membrana plasmática (com parte da proteína localizada no extracelular), e embora possa ser clivado, gerando um peptídeo solúvel que se distancia da célula secretora, em geral permanece aderido à membrana plasmática da célula secretora, mantendo sua capacidade de agir restrita às células vizinhas, cujo alcance depende do tamanho de sua haste de sustentação. Agem dessa maneira fatores de crescimento como o fator de crescimento epidermal (EGF), o fator de crescimento e diferenciação (TGF- α), a citocina fator de necrose tumoral (TNF- α), entre outros.

Ações endócrinas não-clássicas

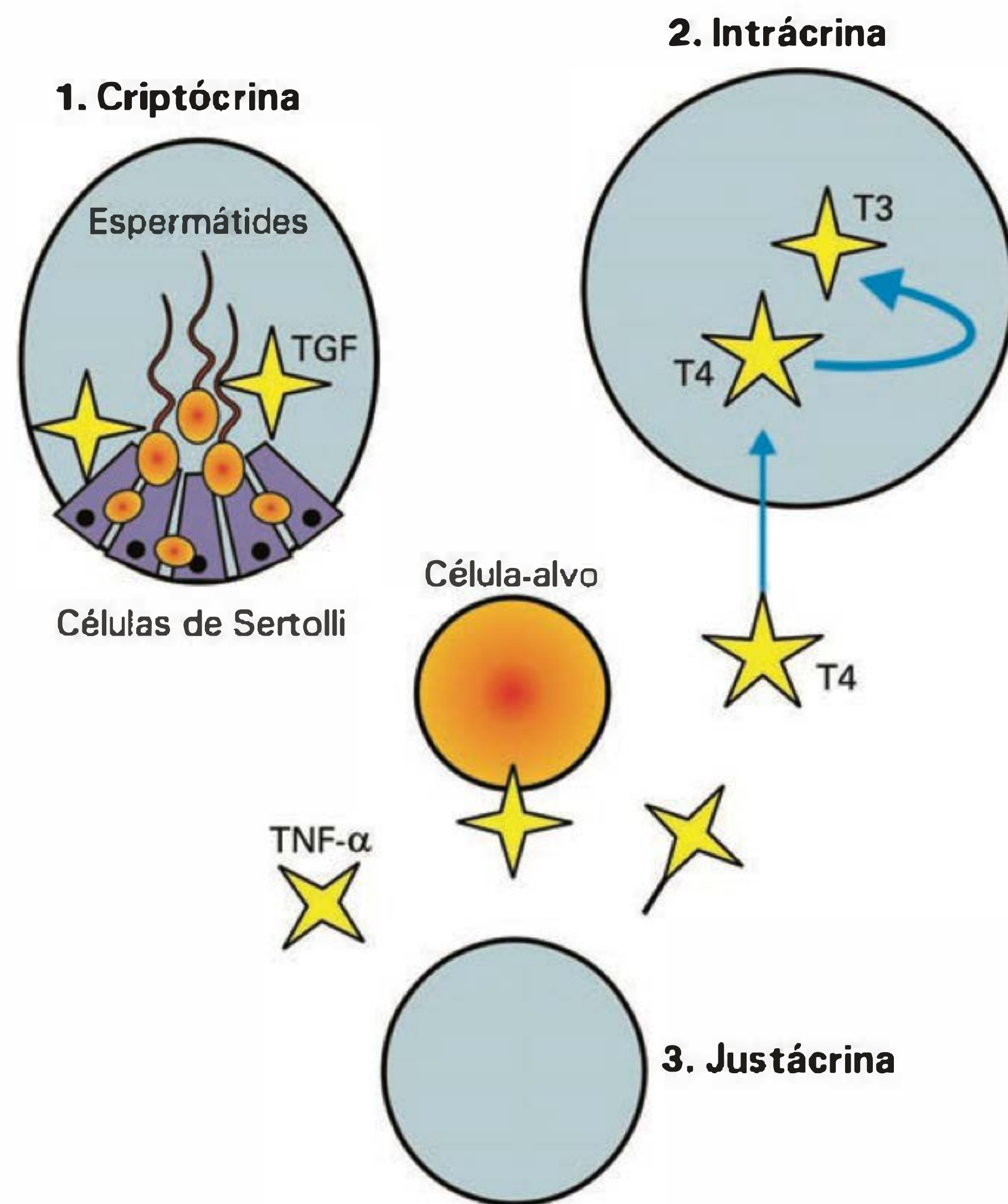


Fig. 46.2 Tipos de ações endócrinas em que os hormônios estão representados por estrelas. 1. Criptócrina: túbulo seminífero no qual observam-se algumas células de Sertoli junto à membrana basal e espermatídes; as células de Sertoli produzem fator de diferenciação celular (TGF) que é importante para o desenvolvimento da espermatogênese. 2. Intrácrina. Célula utiliza um precursor, o T4, para transformá-lo em T3, hormônio que vai agir na própria célula. 3. Justácrina: célula secreta hormônio que permanece ligado na membrana celular, agindo somente em células-alvo próximas, ou rompe-se, indo para a circulação.

- **intrácrino**, a síntese do hormônio e a ligação ao receptor específico ocorrem dentro da mesma célula. O principal exemplo é o receptor Ah (hidrocarbonos aromáticos). Entretanto, uma variante desse tipo de sistema inclui a geração de metabólitos ativos dentro da célula-alvo, como a síntese do T3 (a partir do precursor T4) dentro da célula-alvo, onde vai agir sem sair da célula. Um outro exemplo é a síntese de estrógeno a partir da testosterona na célula-alvo. A ação intrácrina diferencia-se da autócrina pelo fato de que o hormônio não sai da célula secretora, e, portanto, é restrita a hormônios que tenham receptores intracelulares.

CLASSIFICAÇÃO DOS HORMÔNIOS QUANTO À SUA NATUREZA QUÍMICA

Alguns princípios físico-químicos são fundamentais para se compreender a classificação dos hormônios quanto à sua natureza química.

A membrana plasmática, que delimita a célula secretora e a célula-alvo, contém lipídios, que são moléculas apolares. Por isso, a membrana plasmática é hidrofóbica (rejeita moléculas polares, que são hidrofílicas) e lipofílica (atrai moléculas apolares, que são lipofílicas), permitindo a solubilização de moléculas lipossolúveis e impedindo a solubilização de moléculas hidrossolúveis. Portanto, a membrana plasmática representa uma barreira à passagem de moléculas hidrofílicas. Obviamente o inverso é verdadeiro, isto é, moléculas lipídicas (lipofílicas) solubilizam-se na membrana plasmática, podendo atravessá-la facilmente.

Compreende-se então que, dependendo da composição química de um hormônio, ele pode ser hidrossolúvel ou lipossolúvel e, conseqüentemente, várias características do hormônio decorrerão dessa propriedade. Embora estruturalmente os hormônios sejam bastante diversos, é conveniente, didaticamente, dividi-los em dois grandes grupos: **hormônios hidrossolúveis** e **hormônios lipossolúveis**. A importância do caráter de hidrossolubilidade dos hormônios repousa na determinação de características comuns nos processos de síntese, secreção, transporte e metabolização, assim como no tipo de receptor e mecanismo de ação.

Hormônios hidrossolúveis

São os mais abundantes, e também são conhecidos como grupo dos hormônios proteínicos, por incluírem os hormônios que são proteínas. As proteínas são constituídas por cadeias de aminoácidos que se ligam por meio de ligações peptídicas, preservando a característica polar das moléculas dos aminoácidos, e assim definindo-se como hidrossolúveis. Variam desde um único aminoácido modificado, passando por peptídeos simples e indo até grandes proteínas (centenas de aminoácidos). Podem ser ainda maiores quando forem: (1) constituídas por várias subunidades (cadeias de proteínas), (2) glicosiladas (radical açúcar ligado em um aminoácido) ou (3) fosforiladas (um fosfato – PO_4 – ligado em um aminoácido).

SÍNTESE DOS HORMÔNIOS HIDROSSOLÚVEIS

Os menores hormônios hidrossolúveis são **aminoácidos modificados**, por exemplo: a tirosina origina a adrenalina e a noradrenalina, a histidina origina a histamina, e o triptofano

origina a serotonina. A síntese desses hormônios depende da disponibilidade intracelular do aminoácido precursor e do conteúdo e da atividade de enzimas-chave no processo de metabolização (modificação) da molécula do aminoácido.

Os demais hormônios (desde os peptídicos até as proteínas) são expressos por genes específicos, e, portanto, sua síntese segue os princípios básicos da síntese de proteínas. Em resumo, nas células secretoras, fatores transcricionais específicos (definidos no processo de diferenciação celular) são responsáveis por agirem na região promotora do gene, determinando que este seja transcrito. O RNA mensageiro (mRNA) transcrito migra para o retículo endoplasmático rugoso e, nos ribossomos, ocorre a tradução desse mRNA em uma molécula de proteína. Entretanto, várias regulações pós-transcricionais e pós-traducionais ocorrem, definindo características especiais aos processos de síntese desses hormônios.

Após a transcrição do gene, o RNA primário é processado e, por exemplo, quando os introns são retirados, pode

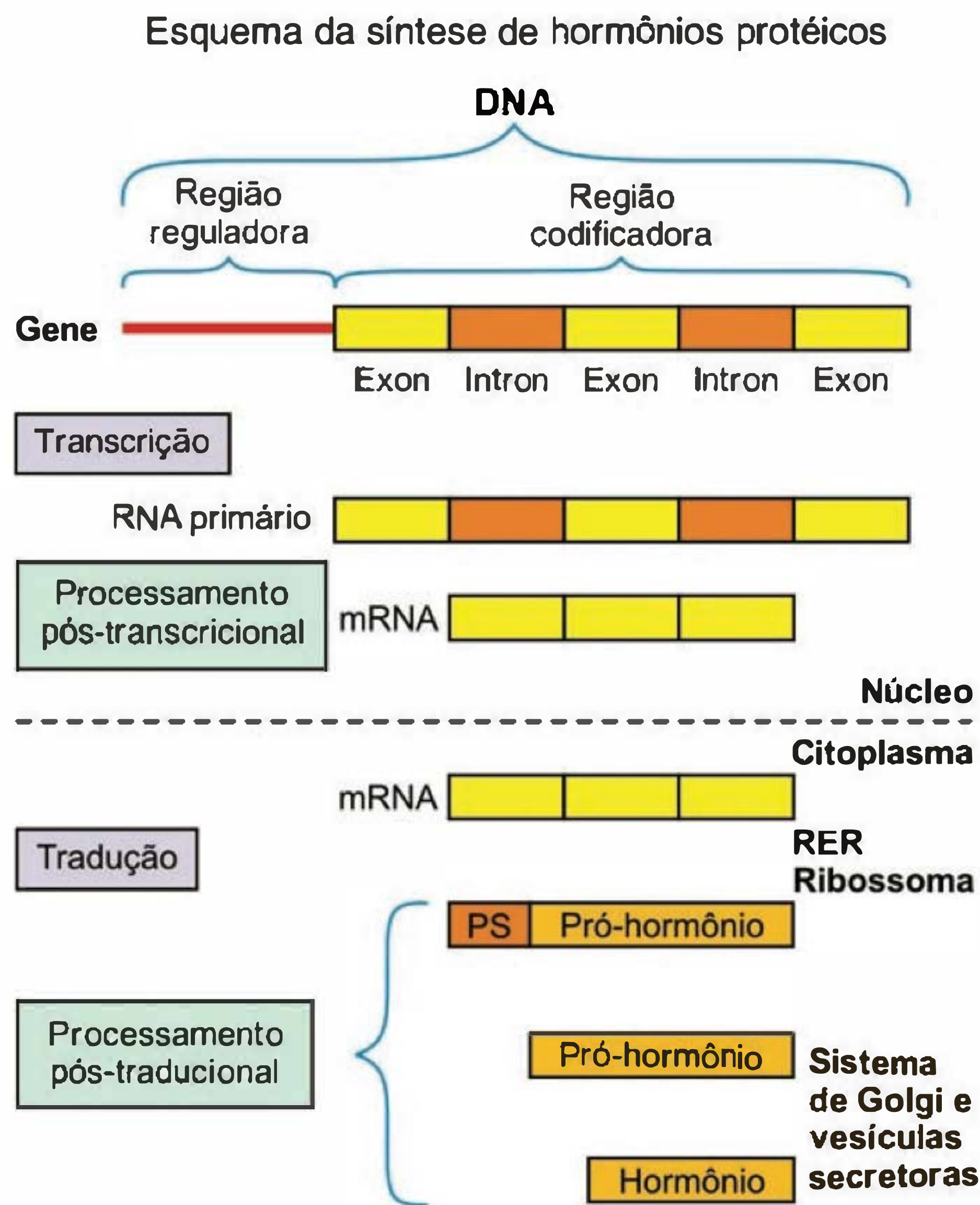


Fig. 46.3 Esquema da síntese de hormônios protéicos, de acordo com os princípios de síntese de qualquer proteína (que possui um gene codificador). À esquerda, dentro de quadros, são indicadas as etapas do processo de expressão de um gene. À direita, em negrito, estão indicados os territórios celulares em que os processos ocorrem. As possibilidades de processamento pós-traducional para geração de hormônios ativos são múltiplas em termos de clivagem, e ainda podem incluir outros processos como glicosilação e fosforilação. A linha pontilhada representa a membrana nuclear. PS = peptídeo sinal; RER = retículo endoplasmático rugoso.

ocorrer alteração na junção dos exons (*splicing* alternativo), gerando 2 diferentes mRNAs, que conseqüentemente geram duas proteínas diferentes (p. ex., variantes da cadeia beta do hormônio estimulador da tireóide – TSH).

Após a etapa da tradução, muitos processos de metabolização pós-traducional podem ocorrer. Todas as proteínas deverão, primeiramente, perder o peptídeo sinal (primeira seqüência de aminoácidos, que indica o início do processo de tradução). Na seqüência, peptidases específicas deverão clivar essa proteína, normalmente chamada de pré- ou pré-pró-hormônio, até chegar-se à forma biologicamente ativa do hormônio. Ainda, é nessa fase que ocorrem fenômenos de glicosilação ou fosforilação, fundamentais para a atividade biológica de determinados hormônios.

Quanto aos hormônios que possuem duas cadeias peptídicas ou protéicas, são duas as possibilidades, completamente distintas: (1) um gene que expressa uma molécula precursora, esta quebra-se em vários pedaços (processamento pós-traducional), alguns deles voltam a se unir, constituindo a forma final ativa do hormônio (p. ex., o gene da insulina codifica uma proteína, a pró-insulina, esta quebra-se em três cadeias, A, B e C; posteriormente as cadeias A e B ligam-se, formando a insulina); e (2) dois genes expressam duas proteínas distintas, as quais se ligam posteriormente para constituir a forma final ativa do hormônio (p. ex., para a síntese do hormônio TSH, um gene codifica a cadeia α e outro é responsável pela cadeia β , as quais posteriormente se ligam, constituindo o hormônio).

SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS HIDROSSOLÚVEIS

Na produção dos hormônios, é importante que se compreenda claramente a distinção entre **síntese** e **secreção** de um hormônio. A síntese envolve todas as etapas que determinam a “fabricação” da molécula do hormônio, enquanto a secreção envolve os mecanismos que determinam a “saída” do hormônio da célula secretora. Os processos de síntese e secreção, freqüentemente, são estimulados ou inibidos de forma paralela, e por isso é comum a utilização indiscriminada desses dois termos.

Todos os hormônios hidrossolúveis utilizam-se do mesmo mecanismo de secreção que envolve o empacotamento das moléculas em vesículas (chamadas vesículas ou grânulos secretórios). Essas vesículas formam-se paralelamente ao processo de síntese do hormônio, a partir de pequenos fragmentos de membranas do retículo endoplasmático ou do sistema de Golgi. Posteriormente, mecanismos secretórios, em geral envolvendo aumento da concentração intracelular de cálcio livre, ativam a contração de estruturas do citoesqueleto celular, promovendo a mobilização (translocação) dessas vesículas para a superfície celular. Uma vez que ocorra o contato da membrana da vesícula com a membrana plasmática, ambas de caráter lipofílico, essas membranas se fundem, e o conteúdo das vesículas é exposto ao meio extracelular (este fenômeno é chamado de **extrusão** do conteúdo do grânulo).

Durante o processo de formação da vesícula, é comum que proteases específicas (enzimas que degradam ligações peptídicas, clivando proteínas em locais específicos) sejam empacotadas junto com o conteúdo intravesicular, e então, processos de finalização da síntese hormonal (processamento pós-traducional) podem ocorrer dentro da

vesícula secretória. Em conseqüência, é comum detectarem-se pequenas quantidades de pró-hormônio na circulação, que correspondem a moléculas que não chegaram a ser metabolizadas, assim como quantidades eqüimolares (mesmo número de moléculas) de peptídeo (que fazia parte da molécula do pró-hormônio) e de hormônio.

É importante destacar que um único gene pode ser responsável pela produção de vários hormônios. Isto é possível desde que processos múltiplos de clivagem da proteína precursora gerem vários peptídeos, cada um deles com ação biológica própria. Um exemplo magnífico desse tipo de processamento pós-traducional ocorre com o gene da pró-opiomelanocortina (POMC), que se expressa em vários territórios do SNC e na hipófise, podendo gerar vários hormônios. Especificidades de cada célula secretora, tais como a presença de determinadas proteases, permitem que esse gene seja responsável pela síntese de diferentes hormônios, de acordo com o tipo celular ou a espécie animal. Ainda, é possível que uma mesma célula secretora, em diferentes condições fisiológicas, altere a expressão ou a atividade das proteases, modificando o padrão final de geração de hormônios a partir da molécula precursora.

Finalmente, é importante ressaltar a ocorrência de fusão entre vesículas secretoras dentro da célula secretora, misturando os seus conteúdos, de tal forma que, fisiologicamente, frente a um estímulo secretório, não é verdadeira a idéia de que primeiramente é secretado hormônio que já estava sintetizado e armazenado, para apenas mais tardiamente ser secretado o hormônio designado como recentemente sintetizado. Entretanto, é claro que se um estímulo secretório intenso persistir durante horas, observa-se predominância de moléculas recentemente sintetizadas, assim como aumenta a quantidade de pró-hormônio secretado, podendo até mesmo evoluir para uma situação de exaustão da célula secretora, na qual a velocidade de síntese hormonal não consegue acompanhar a demanda de secreção. Essas situações somente ocorrerão em estados patológicos ou experimentais.

CIRCULAÇÃO, METABOLIZAÇÃO E MECANISMO DE AÇÃO DOS HORMÔNIOS HIDROSSOLÚVEIS

Devido à característica polar dessas moléculas, esses hormônios solubilizam-se facilmente no interstício e no sangue, de forma que podem circular livres (moléculas isoladas, solúveis no meio aquoso). Entretanto, algumas exceções são encontradas, como o hormônio do crescimento, que circula ligado a uma proteína carregadora.

Alguns territórios são extremamente ricos em enzimas proteolíticas, como o fígado e o rim, e estes são sítios importantes de degradação de hormônios protéicos. Uma vez que a cadeia peptídica seja quebrada, a atividade biológica do hormônio é perdida. Além disso, na célula-alvo da ação hormonal, ocorre um processo contínuo de internalização do complexo hormônio-receptor, e por ação de lisossomas, há metabolização/degradação dos hormônios. Alguns desses hormônios têm meia-vida (tempo necessário para degradar 50% da quantidade secretada num dado momento) extremamente curta, como a da insulina, que é de 5 a 8 minutos.

Em conseqüência do caráter hidrossolúvel da molécula hormonal, ela não entra na célula-alvo e, portanto, é característica desses hormônios possuírem receptores localiza-

Expressão do gene da pró-opiomelanocortina (POMC)

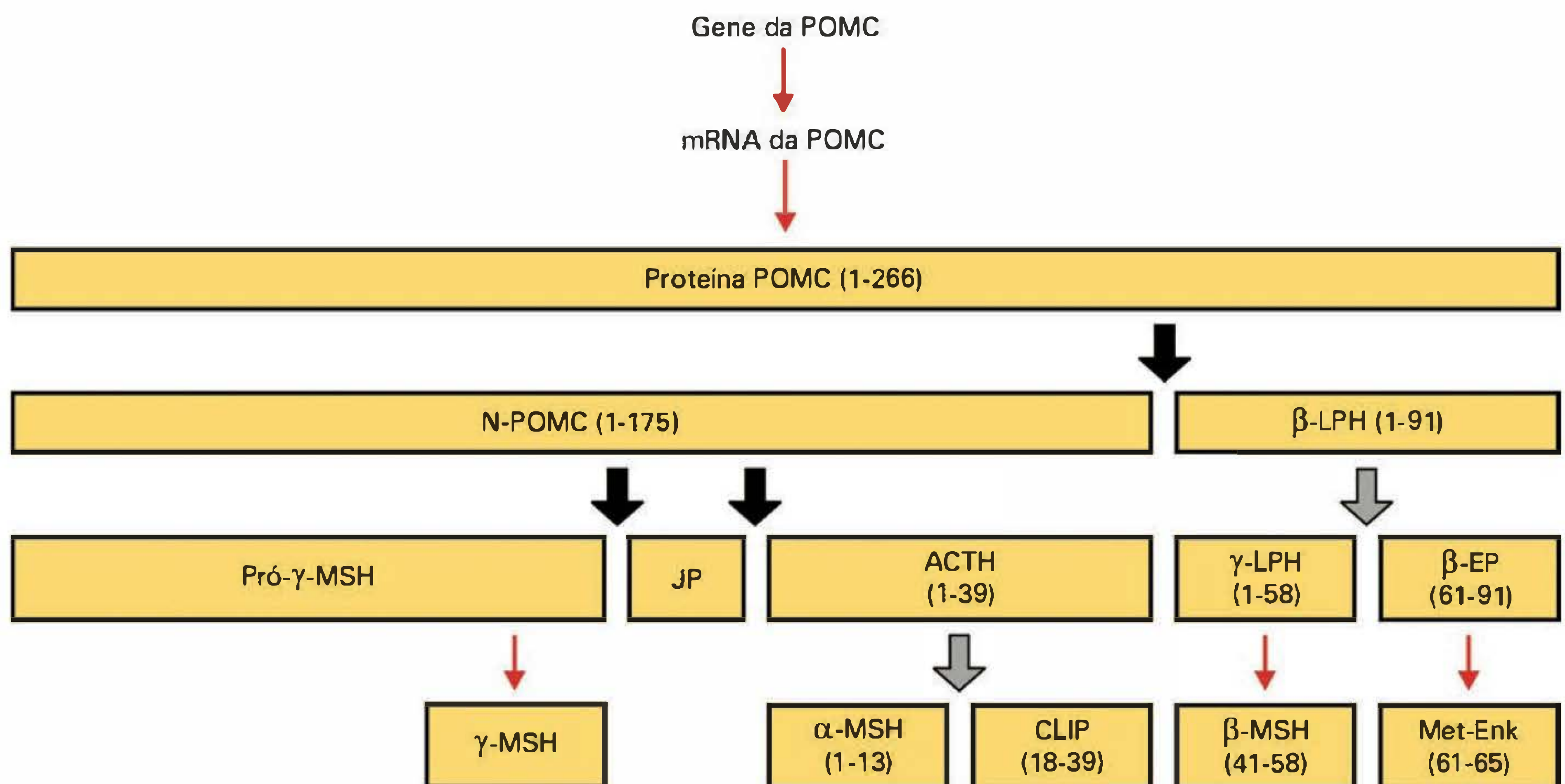


Fig. 46.4 Processamento pós-traducional da pró-opiomelanocortina (POMC). A sequência da POMC inclui um fragmento N-terminal (N-POMC) e beta-lipotrofina (β -LPH). O N-POMC pode gerar três fragmentos: pró-gama-melanotrofina (Pró- γ -MSH), peptídeo de ligação (JP) e corticotrofina ou hormônio corticotrófico (ACTH). A β -LPH pode gerar gama-lipotrofina (γ -LPH) e beta-endorfina (β -EP). A pró- γ -MSH pode gerar γ -MSH ativa. O ACTH pode gerar α -MSH e um peptídeo semelhante à corticotrofina (CLIP). γ -LPH e β -EP incluem os subprodutos β -MSH e meta-encefalina (Met-Enk), respectivamente. Quando conhecida, a sequência de aminoácidos que compõem os hormônios está informada entre parênteses. As setas largas correspondem às enzimas pró-hormônio convertase do tipo 1 (PC1, seta preta) e 2 (PC2, seta cinza). As setas estreitas indicam processos enzimáticos não definidos.

dos na membrana plasmática da célula-alvo, com o sítio de reconhecimento (ligação) do hormônio exposto para o meio extracelular.

Hormônios lipossolúveis

A característica básica dos hormônios lipossolúveis é possuírem uma molécula precursora lipídica, cujo caráter lipofílico está preservado na forma ativa do hormônio.

SÍNTESE DOS HORMÔNIOS LIPOSSOLÚVEIS

A síntese dos hormônios lipossolúveis depende: (1) do aporte do precursor lipídico à célula secretora e (2) da presença na célula secretora de enzimas específicas que metabolizam a molécula precursora até chegar à forma ativa.

A grande maioria desses hormônios deriva do éster de colesterol, e por isso são chamados de **hormônios esteróides**. A célula secretora capta colesterol da circulação e imediatamente o esterifica, formando assim um estoque do substrato precursor. Ainda podem derivar de ésteres de análogos do colesterol, os calciferóis, originando as diferentes formas de vitamina D. Também podem derivar de ácidos graxos, como as prostaglandinas e alguns feromônios. Na célula secretora, por meio de conversões enzimáticas,

vários metabólitos vão sendo gerados a partir do precursor, cada um deles com atividade biológica variável tanto na sua intensidade quanto no tipo de ação.

Hormônios esteróides podem ser produzidos tanto no córtex adrenal como nas gônadas. O tipo de hormônio a ser sintetizado em cada território depende da presença de enzimas específicas na célula, dirigindo a via da esteroidogênese para determinados produtos finais. Embora bioquimicamente esses hormônios sejam bastante parecidos, a atividade biológica pode ser bastante diversa, incluindo-se desde ações no metabolismo dos carboidratos (glicocorticóides) e no balanço hidroeletrolítico (mineralocorticóides) até ações na função reprodutora masculina (andrógenos) e feminina (estrógenos).

Hormônios como a vitamina D dependem da metabolização do precursor lipídico em diferentes territórios do organismo. A síntese completa depende de conversões na pele, no fígado e finalmente nos rins.

Os hormônios tireoidianos T3 e T4 são constituídos por duas tirosinas acopladas e iodadas (presença de iodo). Embora tirosinas sejam aminoácidos hidrossolúveis que originam outros hormônios hidrossolúveis, como as catecolaminas, uma vez acopladas e iodadas essas tirosinas perdem o caráter hidrossolúvel e passam a ter as características comuns dos hormônios lipossolúveis.

SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS LIPOSSOLÚVEIS

Diferentemente dos hormônios hidrossolúveis, os lipossolúveis não são armazenados em grânulos e são secretados por difusão na membrana plasmática, à medida que vão sendo sintetizados. Dessa maneira, não há estoque de hormônio na célula secretora, e a secreção hormonal é regulada diretamente pela maior ou menor atividade da enzima-chave do processo de síntese hormonal. Como exceção, os **hormônios tireoidianos** possuem um sistema próprio de armazenamento no colóide dos folículos tireoidianos, que permite a secreção de hormônio durante alguns dias, mesmo que a síntese esteja completamente bloqueada.

CIRCULAÇÃO, METABOLIZAÇÃO E MECANISMO DE AÇÃO DOS HORMÔNIOS LIPOSSOLÚVEIS

Os hormônios lipossolúveis são facilmente secretados por difusão através da membrana plasmática da célula secretora; entretanto, essas moléculas encontram dificuldade para se deslocarem no interstício e no meio intravascular, onde tenderiam a se ligar, formando gotículas gordurosas, que poderiam agir como verdadeiros trombos, entupindo capilares de pequeno diâmetro. Assim, é fundamental a ligação dos hormônios lipossolúveis a proteínas (estas hidrossolúveis) que, englobando a molécula lipídica, lhe conferem hidrossolubilidade, permitindo a mobilização desses hormônios no plasma.

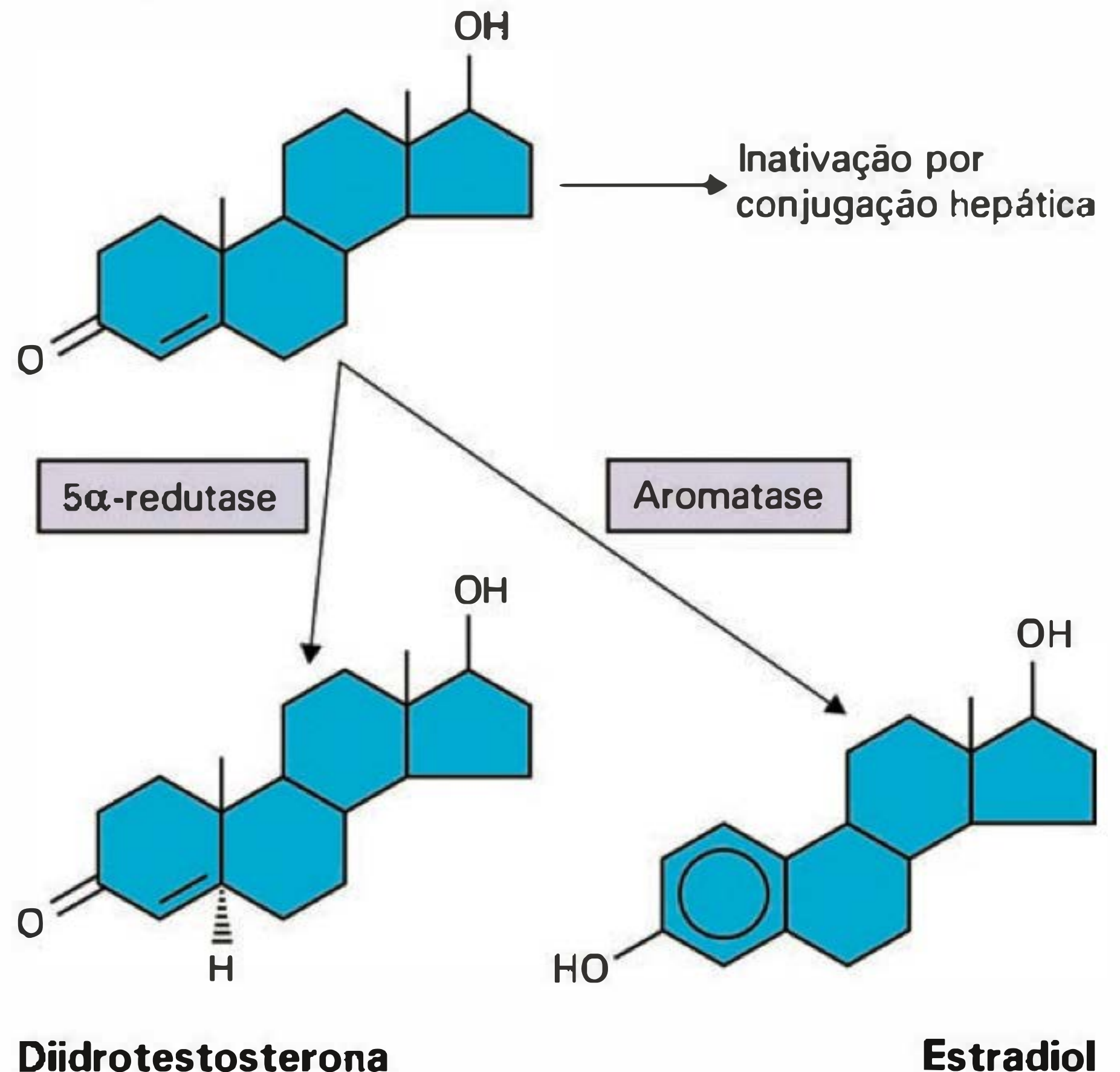
Existem proteínas, em geral de formato globular e, portanto, chamadas de **globulinas**, que são ligadoras específicas dos vários hormônios lipossolúveis. Designadas como *binding globulin* (BG), podem ligar andrógenos (ABG), estrógenos (EBG), glicocorticóides (GBG), entre outros. Além disso, a albumina, proteína encontrada em maior quantidade no plasma, também é um ligante importante de hormônios lipossolúveis. Assim, os hormônios lipossolúveis circulam ligados a proteínas carregadoras ou carreadoras.

As proteínas carregadoras, ao englobarem a molécula do hormônio, impedem a sua disponibilidade à célula-alvo, impedindo a ação do hormônio. Entretanto, a ligação hormônio-proteína carregadora é um processo dinâmico, regido por leis de afinidade química, e, nesse processo, uma pequena fração do hormônio pode ser encontrada temporariamente livre. São essas moléculas livres que, ao entrarem em contato com a membrana plasmática das células, imediatamente se difundem para o meio intracelular, tornando-se disponíveis para desencadear sua atividade biológica. Dessa maneira, é característica dos hormônios lipossolúveis possuírem **receptores intracelulares** em suas células-alvo.

Em geral, 1% ou menos do hormônio total presente no plasma está na forma livre, e, portanto, biologicamente ativo. Essa característica é extremamente importante, pois o efeito biológico dos hormônios lipossolúveis depende da quantidade livre. Algumas situações fisiológicas (gravidez) ou patológicas (doença hepática) podem aumentar ou diminuir a quantidade de proteínas carregadoras, conseqüentemente aumentando ou diminuindo a quantidade total de hormônio, sem que isso signifique alteração na quantidade livre, e, portanto, na magnitude do efeito biológico do hormônio.

Esses hormônios são passíveis de inúmeros processos de metabolização (conversão da molécula), podendo

Testosterona



Diidrotestosterona

Estradiol

Fig. 46.5 Metabolização do hormônio lipossolúvel testosterona (andrógeno) em outros hormônios ativos com ação de andrógeno (diidrotestosterona) ou de estrógeno (estradiol). Dentro dos quadros, as enzimas responsáveis pela metabolização da testosterona. À direita, está indicada a metabolização a produtos sem atividade biológica. No fígado, metabólitos da testosterona são inativados por conjugação com os ácidos glicurônico ou sulfúrico, e depois excretados na urina como 17-cetoesteróides.

gerar metabólitos inativos e ativos. Processos de conjugação com ácido glicurônico ou ainda sulfatação ocorrem principalmente no fígado, e, em geral, inativam os hormônios esteróides. Por outro lado, pode ocorrer geração de metabólitos ainda biologicamente ativos. Por exemplo, a testosterona pode ser convertida, no tecido adiposo, pela enzima aromatase, em estrógeno, que alcança a circulação. Em tecidos-alvo de ação androgênica, a testosterona pode ser convertida, pela ação da enzima 5α-redutase, em diidrotestosterona, um andrógeno ainda mais potente que a própria testosterona. Os hormônios tireoidianos possuem sistema próprio de metabolização periférica que, por desiodinação (retirada de um iodo da molécula), podem gerar hormônio ativo ou inativo (dependendo de qual dos iodos é retirado).

É importante destacar que o mecanismo de ação dos hormônios lipossolúveis é desencadeado a partir da sua ligação a receptores intracelulares, cujo complexo hormônio-receptor termina por se ligar em sítios específicos da região promotora de genes-alvo, agindo como fatores transcricionais.

SISTEMAS DE RETROALIMENTAÇÃO

A produção hormonal baseia-se no equilíbrio entre estímulo e inibição da síntese e secreção do hormônio. Este equilíbrio tem uma importante base funcional: o mecanismo de *feedback* (retroalimentação) negativo, na grande maioria dos sistemas hormonais. Normalmente, uma vez que a concen-

tração do hormônio aumente, são ativados mecanismos **inibidores** da sua produção (síntese e secreção); e, uma vez que a concentração do hormônio diminua, são ativados mecanismos **estimuladores** da sua produção. Dessa maneira, ao longo do tempo, a concentração do hormônio se mantém oscilando em torno de um valor constante.

O estado de equilíbrio da secreção hormonal, entretanto, pode oscilar no tempo para alguns hormônios, determinando o ritmo de secreção, que pode variar tanto ao longo de um dia (a secreção de cortisol é maior pela manhã, diminuindo à noite; a isto chamamos de **ritmo circadiano** de secreção), como pode variar ao longo de vários dias (a secreção de gonadotrofinas hipofisárias na mulher eleva-se durante cerca de 24 horas a cada 28 dias; a isto chamamos de **ritmo infradiano** de secreção). Além disso, mesmo a chamada secreção constante de hormônio, em geral, é obtida a partir de pulsos secretórios, de intervalos curtos (20 a 30 minutos), e que proporcionam ao longo do tempo (dia ou meses) uma concentração média constante de hormônio. Sabe-se que o caráter pulsátil da secreção hormonal é fundamental para preservar o efeito biológico do hormônio, seja por proporcionar momentos de maior repouso para a célula secretora, seja por determinar o padrão de expressão de seus receptores específicos, fundamentais para concretizarem a ação hormonal. A retroalimentação pode ser regulada tanto por hormônios como por substratos metabólicos.

Algumas funções endócrinas estão sob controle do eixo hipotálamo-hipófise-glândula periférica (incluem-se aqui as gônadas, a tireóide e o córtex adrenal). Tomando-se como exemplo o eixo da glândula tireóide, o hipotálamo produz um hormônio (TRH – hormônio liberador do TSH), que estimula a hipófise a liberar a tireotrofina (TSH – hormônio estimulador da tireóide), o qual, por sua vez, estimula a tireóide a produzir seus hormônios T3 e T4. Desses, o T3 é o mais ativo e inibe a produção hipotalâmica de TRH e a hipofisária de TSH, determinando a retroalimentação negativa. Ao longo do tempo, a secreção de todos os hormônios envolvidos permanece constante. A alteração de um desses hormônios altera os demais, proporcionando indícios do território em que se encontra o defeito. Por exemplo, se a tireóide apresentar um defeito primário (intrínseco da glândula) que leve a baixa produção de T3 (hipotireoidismo), o TSH e o TRH deverão se elevar, mas se o T3 estiver baixo, com TSH também baixo, o defeito deve estar na hipófise ou no hipotálamo.

Além da regulação anteriormente mencionada, a produção hormonal no hipotálamo é frequentemente modulada por sinais oriundos do sistema nervoso central (SNC). É assim que o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é regulado ao longo do dia, relacionando-se com o ciclo de sono e vigília regulado no SNC. Por outro lado, mecanismos de retroalimentação podem envolver apenas a secreção de um hormônio e um substrato metabólico. Por exemplo, o principal estímulo para secreção de insulina pelas células β pancreáticas é a elevação da concentração plasmática de glicose. Uma vez que a concentração de insulina se eleve em consequência da elevação de glicose, um de seus efeitos principais é estimular a captação de glicose por vários tipos de células, diminuindo a concentração plasmática desta. Em consequência, a concentração de insulina volta a diminuir. Assim, se estabelece

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Glândula periférica

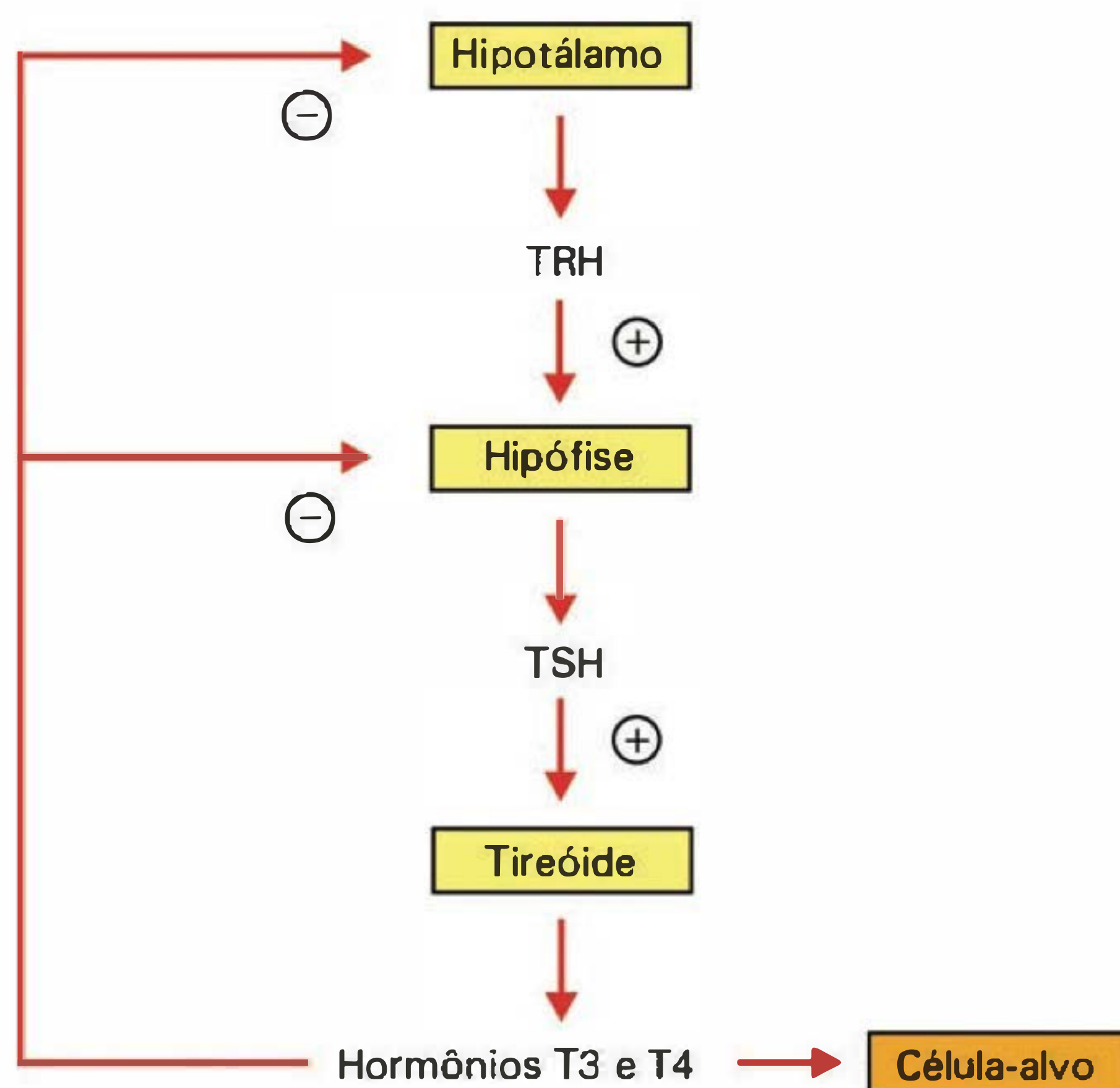


Fig. 46.6 Exemplo de funcionamento de um eixo hipotálamo-hipófise-glândula periférica. O eixo da tireóide envolve: os hormônios produzidos pela tireóide (T3 e T4), o hormônio estimulador da tireóide – tireotrofina (TSH) –, produzido pela hipófise, e o hormônio liberador do TSH (TRH), produzido pelo hipotálamo. Os símbolos + e – indicam ações estimuladoras e inibidoras, respectivamente.

a homeostasia (estado de equilíbrio) da glicemia (concentração de glicose no sangue).

HORMÔNIOS PRODUZIDOS POR OUTROS ÓRGÃOS

O conhecimento atual revela-nos a presença de sistemas hormonais em estruturas que não eram conhecidas como glândulas, e que passaram a ser consideradas como “órgãos endócrinos”.

Por exemplo, a célula endotelial dos vasos sanguíneos representa mais do que uma barreira na difusão de substâncias do sangue para os tecidos: ela sintetiza e libera substâncias vasoativas (hormônios), tais como fatores relaxantes derivados do endotélio (EDRFs), que incluem prostaciclina, óxido nítrico e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF); e fatores constritores derivados do endotélio (EDCFs), que incluem as prostaglandinas vasoconstritoras (PGH₂ e PGF_{2α}), tromboxana A₂, endotelinas, angiotensina II e espécies reativas do oxigênio, tais como o ânion superóxido.

No tecido adiposo branco são secretadas substâncias com ação parácrina: inibidor do ativador do plasminogênio I, TGF- β , TNF, angiotensina, adipina, leptina, IL-6 e hormônios esteróides; e substâncias com ação endócrina: leptina, hormônios esteróides e angiotensina.

Além desses dois tecidos, outros territórios do organismo são capazes de produzir hormônios com ações pelo

menos autócrina ou parácrina. Muitos desses hormônios foram caracterizados apenas recentemente e, por isso, são freqüentemente designados como **hormônios não-clássicos**, dos quais os **fatores de crescimento** são os mais importantes.

Famílias de fatores de crescimento genéricos

Este grupo inclui várias famílias:

- **EGF:** Fatores de Crescimento Epidermal. Incluem-se EGFs, TGF- α e anfirregulina (purificada a partir de células de câncer de mama). Estão envolvidos na proliferação epitelial e neovascularização.
- **TGF- β :** Fatores de Crescimento e Diferenciação. São homodímeros capazes de inibir e estimular crescimento, além de promover diferenciação. Têm papel importante na embriogênese. Incluem-se o MIH, hormônio inibidor dos dutos müllerianos (participa da diferenciação da genitália interna masculina), a activina e a inibina (participam da retroalimentação do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas).
- **PDGF:** Fatores de Crescimento Derivados de Plaquetas. São homo ou heterodímeros envolvidos na quimiotaxia e na proliferação de tecido conectivo, especialmente no reparo tecidual à injúria. Este grupo inclui o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), capaz de estimular mitogênese no endotélio vascular e aumentar a permeabilidade vascular.
- **FGF:** Fatores de Crescimento de Fibroblasto. Incluem-se os FGFs, KGF (fator de crescimento de queratinócitos) e IL-1 (interleucina-1). Envolvidos em crescimento de fibroblastos, também participam da diferenciação de neurônios e adipócitos.
- **IGF:** Fatores de Crescimento Semelhantes à Insulina. IGF-1 é secretado principalmente pelo fígado em resposta ao GH, mas também por vários tecidos, quando estimulados por fatores tróficos. IGF-2, produzido principalmente pela placenta, é importante no crescimento fetal.
- **NGF:** Fatores de Crescimento de Neurônios. Incluem vários peptídeos com ação sobre o crescimento neural, que diferem quanto aos sítios de síntese e local de ação no SNS.

Famílias de fatores de crescimento específicos do sistema hematopoiético

- **Eritropoietina:** Produzida por células renais peritubulares, estimula a proliferação de células progenitoras de eritrócitos, assim como a liberação de eritrócitos da medula óssea.
- **CSF:** Fatores Estimuladores de Colônias. Produzidos em vários tipos celulares, estimulam a proliferação de várias linhagens leucocíticas. Incluem-se G-CSF (granulócito-CSF), M-CSF (macrófago-CSF), entre outros.
- **Interleucinas:** Primariamente envolvidas com proliferação e diferenciação de linfócitos, também modulam proliferação/diferenciação de megacariócitos e eosinófilos.

Famílias de fatores de crescimento relacionados às respostas imune e inflamatória

- **Hormônios relacionados à imunidade humoral e celular:** Incluem hormônios já citados, como os CSFs e interleuci-

nas, além dos MHCs (complexos de histocompatibilidade *major* – principal).

- **Miscelânea:** Grupo de hormônios relacionados à resposta imune-inflamatória que inclui: (1) TNF (fator de necrose tumoral) α e β , com capacidade de induzir regressão e, algumas vezes, destruição total de alguns tumores. Podem também agir em células normais, em geral induzindo a síntese de proteínas protetoras da célula. O LIF (fator inibidor de leucemia) é estruturalmente diferente, entretanto, funcionalmente similar, podendo causar caquexia; (2) interferons, com capacidade de interromper a síntese protéica, têm alta atividade antiviral e são indutores de MHC, entre outras ações.

HORMÔNIOS DE INVERTEBRADOS E PLANTAS

O universo atual dos hormônios amplia-se quando analisamos os invertebrados, ou ainda, o reino vegetal.

Nos invertebrados, vários hormônios já foram demonstrados, a maioria deles em insetos, relacionados aos processos de metamorfose e muda (ecdysis), chamados **ecdisonas**, ou relacionados aos processos de reprodução, chamados de **hormônios juvenis**. Em crustáceos e moluscos, muitos hormônios são similares aos de insetos, entretanto, destaca-se a ocorrência de um hormônio *insulin-like*, homólogo à insulina de mamíferos, capaz de estimular a síntese de glicogênio, o que determina o marco evolucionário no aparecimento filogenético da insulina. Em plantas, uma série importante de hormônios (**auxinas**, **citocinas** e **giberelinas**) está relacionada aos processos de crescimento, nas suas mais variadas características. Além disso, **ácido abscísico** (atua no estresse em resposta à água), **oligossacarinas** (atuam no estresse em resposta a infecção e injúria), **ácido salicílico** (agente termogênico importante na polinização) e **ácido jasmônico** (inibidor de germinação) são alguns exemplos de hormônios do reino vegetal.

Essa breve descrição da endocrinologia não-clássica deixa evidente a imensa abrangência da endocrinologia. Muitas dessas substâncias químicas são conhecidas há décadas, outras foram apenas recentemente descritas e outras tantas deverão ainda ser caracterizadas.

FISIOPATOLOGIA DO SISTEMA ENDÓCRINO

As alterações patológicas que podem acometer os mais diferentes sistemas hormonais constituem um amplo espectro de doenças endócrinas. Conseqüentemente, é enorme o tamanho da população acometida por doenças endócrinas. O *diabetes mellitus*, decorrente de falha na secreção ou na ação do hormônio insulina, é uma doença endêmica na atualidade, que acomete cerca de 200 milhões de indivíduos na Terra, e cuja incidência vem crescendo assustadoramente. Além disso, algumas alterações metabólicas incluem-se dentro da endocrinologia, como a obesidade, também com características endêmicas na atualidade. Finalmente, há o problema do uso indevido de hormônios, que ao exacerbar algumas de suas ações, às vezes desejadas, gera uma série de complicações paralelas. São exemplos dessas situações o uso de determinados hormônios para aprimorar desenvolvimento muscular, emagrecer ou ainda combater o envelhecimento, todas essas utilizações sem fundamentação científica sólida que as justifique.

As doenças endócrinas, no geral, envolvem diminuição ou aumento da atividade de um determinado hormônio, e as abordagens terapêuticas devem visar à correção desse desequilíbrio. Nesse sentido, é importante lembrar que se pode aumentar ou diminuir uma determinada atividade hormonal tanto por aumentar ou diminuir a concentração hormonal no sangue, como por estimular ou inibir fenômenos envolvidos no mecanismo de ação do hormônio, que são os determinantes do efeito biológico final.

O tratamento das deficiências hormonais evoluiu paralelamente à evolução do conhecimento sobre hormônios, e várias propostas terapêuticas surgiram no sentido de prover uma deficiência hormonal.

Por definição literal e conceitual, **terapia de reposição hormonal** refere-se a toda e qualquer terapia que vise a repor uma deficiência hormonal. Para isso, glândulas de animais foram amplamente utilizadas, para delas se extraírem grandes quantidades de hormônios. Entretanto, devido à heterologia entre as moléculas de humanos e animais, alguns hormônios somente se mostraram eficazes quando obtidos a partir de humanos, cuja fonte nem sempre é abundante. Um exemplo bem conhecido é o hormônio do crescimento (GH), extraído de hipófises humanas *post-mortem*, cuja produção sempre permaneceu restrita e de custo elevado.

Um grande passo foi o desenvolvimento de tecnologia para obtenção de moléculas sintéticas, que permitiu o desenvolvimento de hormônios a baixo custo. A síntese de hormônios de estrutura molecular mais simples é feita há décadas, mas a síntese de hormônios de estrutura mais complexa, como as grandes proteínas, permaneceu um desafio. Entretanto, a biologia molecular já proporcionou a criação de DNA recombinante que, contendo a sequência gênica responsável pela transcrição do gene de um hormônio protéico, pode ser inserido em bactérias, que passam a produzir o hormônio em grande escala (são exemplos a produção de GH, FSH e LH humanos). Além disso, ainda foram desenvolvidas drogas que agem como estimuladoras da secreção hormonal, úteis nas situações em que a deficiência de síntese/secreção do hormônio não é total, e os análogos hormonais, moléculas semelhantes a determinados hormônios e capazes de induzir as ações dos hormônios.

Um aspecto importante no tratamento de doenças endócrinas com hormônios é a via de administração destes. O epitélio absorptivo intestinal representa uma grande barreira à absorção de moléculas biologicamente ativas, especialmente proteínas. O processo de absorção intestinal envolve uma primeira etapa, que é a digestão, na qual as macromoléculas são degradadas até suas unidades mais simples para, então, serem absorvidas. No caso das proteínas ingeridas, apenas produtos da sua degradação são absorvidos, a maior parte como aminoácidos e no máximo alguns oligopeptídeos. Assim, hormônios protéicos perdem sua atividade

biológica, quando administrados pela via oral, e necessitam ser injetados. Para isso, pequenas bombas de infusão, com cateteres inseridos no tecido subcutâneo, já são uma opção para manter um hormônio sendo continuamente liberado na circulação, imitando sua secreção endógena.

O transplante de glândulas é uma tentativa de tratamento que vem sendo desenvolvida há anos, mas que tem se mostrado pouco eficiente. O grande problema é preservar a viabilidade funcional da glândula, contornando os processos da rejeição. Por outro lado, a terapia gênica é bastante promissora, e uma esperança a ser consolidada no futuro. Através da terapia gênica, poderiam ser implantadas no organismo células geneticamente modificadas e especializadas na produção de um hormônio do tipo protéico. Espera-se que os estudos com células-tronco, que permitem a geração de células secretoras de hormônios, possam evoluir, para que a terapia gênica seja uma realidade em breve.

A caracterização dos receptores hormonais e das etapas do mecanismo de ação dos hormônios gerou um grande campo de tratamento para as doenças endócrinas, no qual é possível mimetizar a ação do hormônio com o emprego de moléculas que estimulem o receptor ou eventos pós-receptor, sem que essas sejam o próprio hormônio. Por exemplo, hoje existem várias drogas que são sensibilizadoras da insulina e que ajudam os pacientes portadores de *diabetes mellitus*.

Finalmente, as doenças endócrinas podem envolver a produção excessiva de hormônio. Esta situação, menos frequente, decorre de alteração neoplásica da célula secretora (perda das características funcionais normais da célula), que passa a produzir hormônio descontroladamente. Na maioria das vezes envolve tumores glandulares que devem ser tratados cirurgicamente. Quando não for necessária a retirada do tecido glandular hipersecretor, a hipersecreção hormonal pode ser tratada com drogas inibidoras da secreção hormonal.

LEITURA ADICIONAL

1. Baxter JD, Ribeiro RCJ, Webb P. Introduction to endocrinology. In: Greenspan FS, Gardner DG. *Basic & Clinical Endocrinology*. 7th ed. (eds). New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, chap 1, 2004, pp. 1-38.
2. Bolander FF. *Molecular Endocrinology*. 2nd ed., San Diego, California, Academic Press Inc., 1994.
3. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia: section 1, 2003, pp. 1-17.
4. Machado UF. Evolução do conceito de hormônio e opoterapia – Análise crítica do conhecimento em 2001. Uma homenagem a Thales de Martins, nos 50 anos de ABE&M e 100 anos de Endocrinologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 2001; 45 (Suppl 2):S679-S697.

C A P 4 T U L O

MECANISMOS DE AÇÃO HORMONAL

Carla Roberta de Oliveira Carvalho

A ação hormonal
Classificação dos hormônios
Biossíntese dos hormônios
Regulação da secreção hormonal
Transporte dos hormônios
Clearance ou depuração dos hormônios
Modulação da resposta hormonal
Hormônios peptídicos
Receptores acoplados à proteína G
Sistema AMPc
Sistema fosfatidilinositol-diacilglicerol-inositol
1,4,5-trisfosfato (PIP-DAG-IP ₃)
Receptores catalíticos
Receptor guanilato ciclase
Receptores com atividade serina/treonina quinase
Receptores com atividade tirosina quinase
Receptores associados a proteínas com atividade
tirosina quinase
Hormônios esteróides

A AÇÃO HORMONAL

Os hormônios são reconhecidos por receptores específicos e de alta afinidade. Esses receptores podem estar localizados na superfície, no interior do citoplasma ou núcleo das células-alvo. Os receptores permitem que a célula-alvo reconheça o sinal hormonal específico dentre uma variedade de mediadores químicos que atingem as células através da circulação sanguínea e difusão pelo líquido extracelular. A sensibilidade e a precisão desse reconhecimento são muito eficientes considerando-se as concentrações diminutas que os hormônios apresentam na circulação (10^{-9} a 10^{-12} M).

Após o reconhecimento de um hormônio pelos tecidos-alvo, ele exerce seus efeitos biológicos. Este processo envolve a **transmissão** ou **transdução** do sinal hormonal. Discutiremos como as cascatas de sinalização intracelulares controlam a resposta biológica aos hormônios.

Alguns hormônios induzem respostas em segundos como, por exemplo, a vasoconstrição periférica desencade-

ada pela adrenalina ou a produção hepática de glicose estimulada pelo glucagon. Há outros hormônios cujos efeitos são detectados algumas horas após sua secreção como, por exemplo, o aumento na síntese de proteínas causado pelo hormônio de crescimento (GH) ou as mudanças relacionadas à retenção hídrica induzida pela aldosterona.

Há vários mediadores químicos com ação parácrina (em células vizinhas) ou autócrina (quando age na própria célula secretora). Entre esses mediadores estão os **eicosanóides** (derivados do ácido araquidônico) e **fatores de crescimento** como os semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-II). Apesar de estes fatores não serem produzidos por uma glândula endócrina e o seu local de ação ser próximo do local de produção (embora isto não seja uma regra), eles compartilham várias características de hormônios pois se ligam a receptores de membrana celular e agem através de um ou mais mecanismos de sinalização intracelular.

A secreção e a ação hormonal são reguladas para garantir o funcionamento adequado do organismo. Este processo regulador pode ser dividido em cinco etapas: (1) capacidade da célula endócrina em liberar um hormônio em resposta a um sinal captado do meio interno (quanto menor for a alteração detectada, maior será a sensibilidade e, conseqüentemente, a eficiência do detector do sinal); (2) acoplamento entre sinal detectado com secreção e mesmo síntese do hormônio; (3) uma célula ou tecido-alvo que reconhece de maneira específica o hormônio liberado e produz resposta adequada; (4) geração de sinal que é detectado pela célula endócrina informando-a sobre o efeito do hormônio por ela liberado ou produzido e, portanto, interrompendo a liberação deste; (5) mecanismos que eliminam o excesso de hormônio das células-alvo e do sangue.

CLASSIFICAÇÃO DOS HORMÔNIOS

Nos mamíferos, os hormônios podem ser divididos basicamente em três grupos relativos a sua estrutura química (Figura 47.1 e Tabela 47.1).

Os **hormônios peptídicos** e derivados de aminoácidos (aa) ou amínicos são os mais abundantes. Genericamente, polipeptídeos com mais de 20 aminoácidos são denomina-

dos proteínas e os com menos de 20 aminoácidos recebem o nome de peptídeos. Esses hormônios variam de tamanho e podem ser novamente subdivididos em **polipeptídeos complexos** (LH, hCG, TSH, FSH), **peptídeos de tamanho intermediário** (insulina e glucagon), **pequenos peptídeos**

(TRH, GnRH, CRH), dipeptídeos (T₃ e T₄) e derivados de aminoácidos simples (catecolaminas e melatonina). Os hormônios não-peptídicos são **esteróides** derivados do colesterol que se classificam em dois tipos: (1) os que apresentam o núcleo esteróide intacto (esteróides gonadais

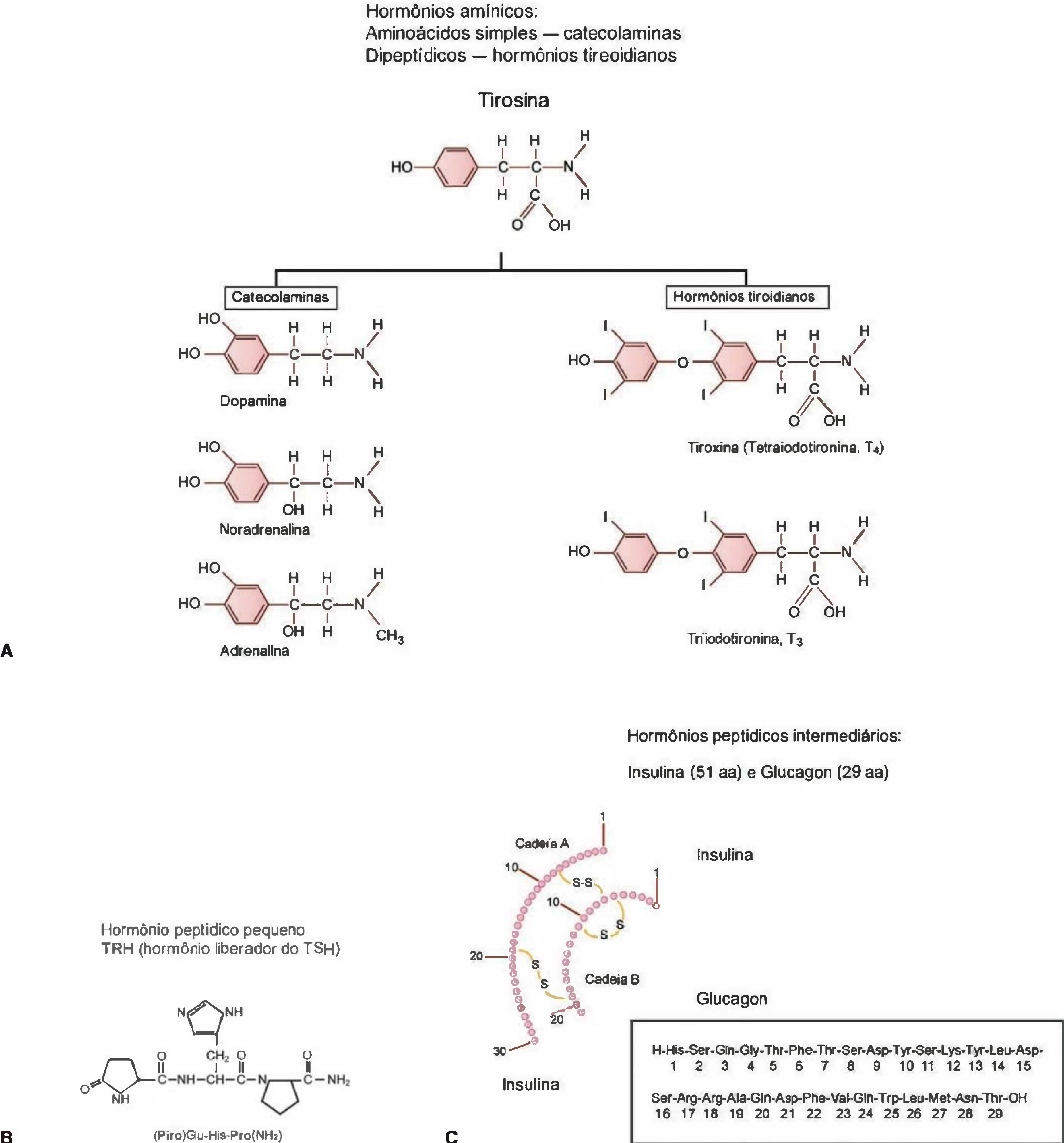


Fig. 47.1 Estrutura química dos hormônios: (A) Hormônios amínicos; (B) hormônio peptídico pequeno; (C) hormônio peptídico intermediário; (D) hormônio peptídico longo; (E) hormônios com núcleo esteróide não intacto (vitamina D ou 1,25 diidroxicolicalcificação); (F) hormônios com núcleo esteróide intacto. (aa = aminoácidos.)

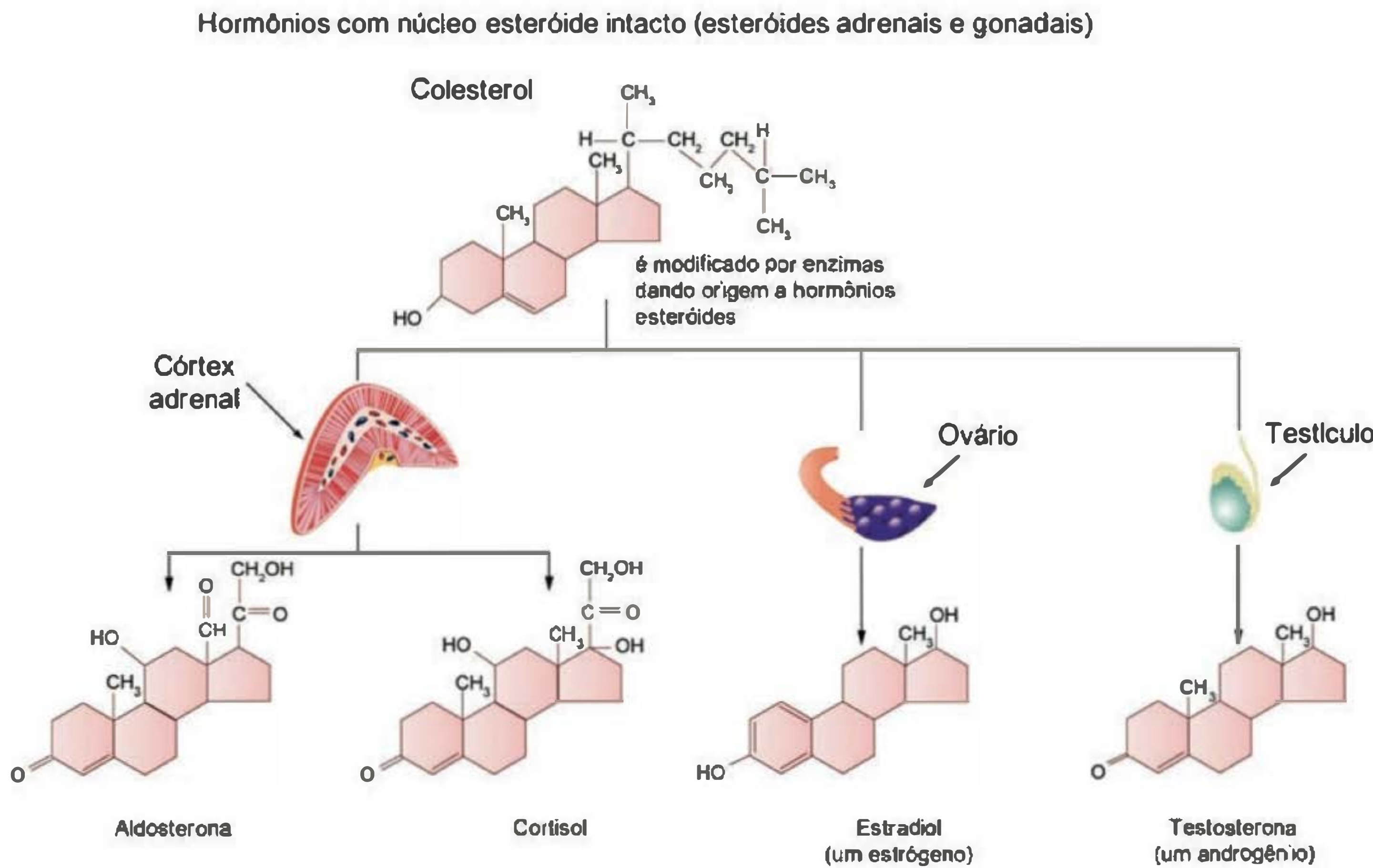
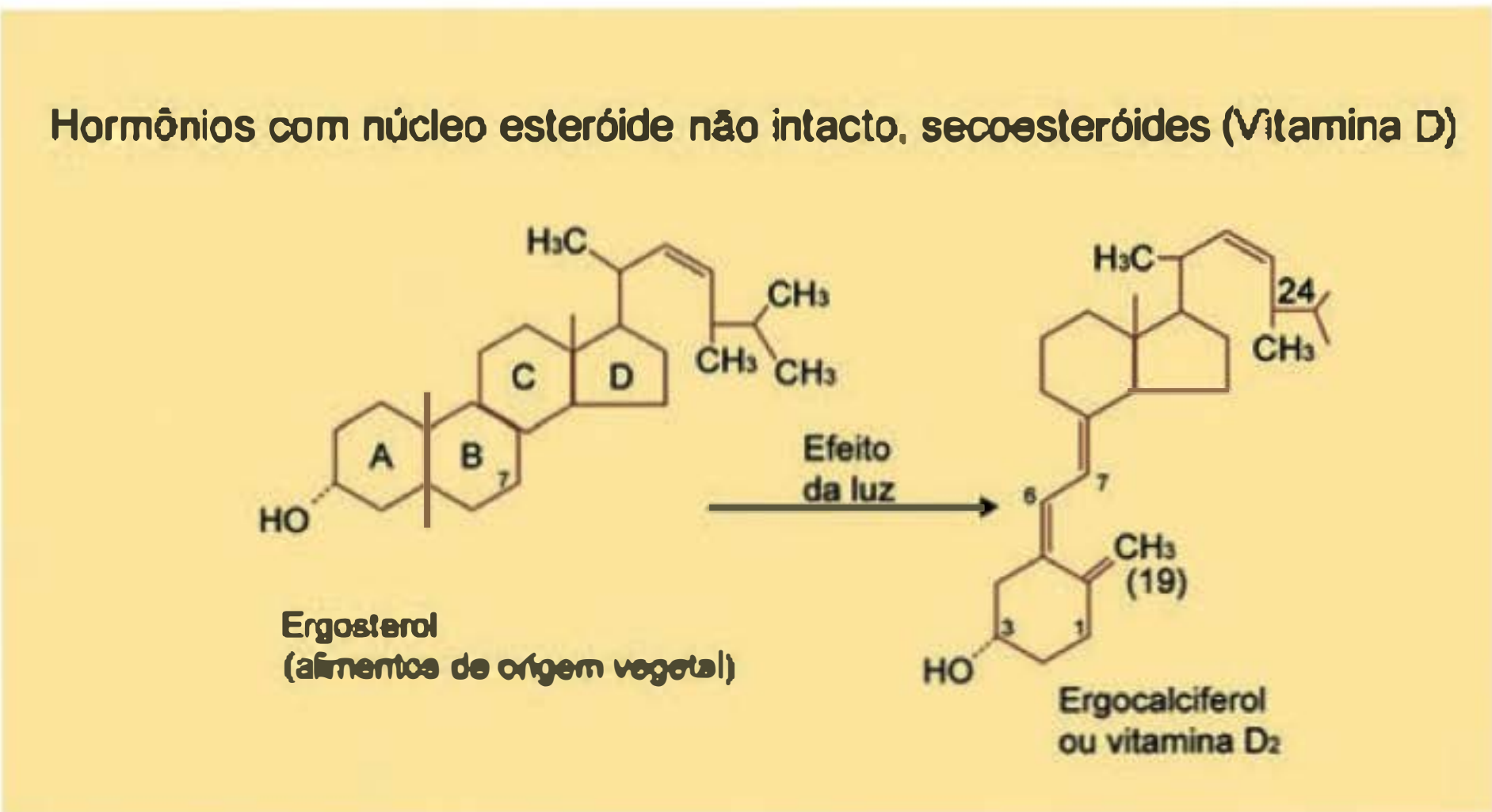
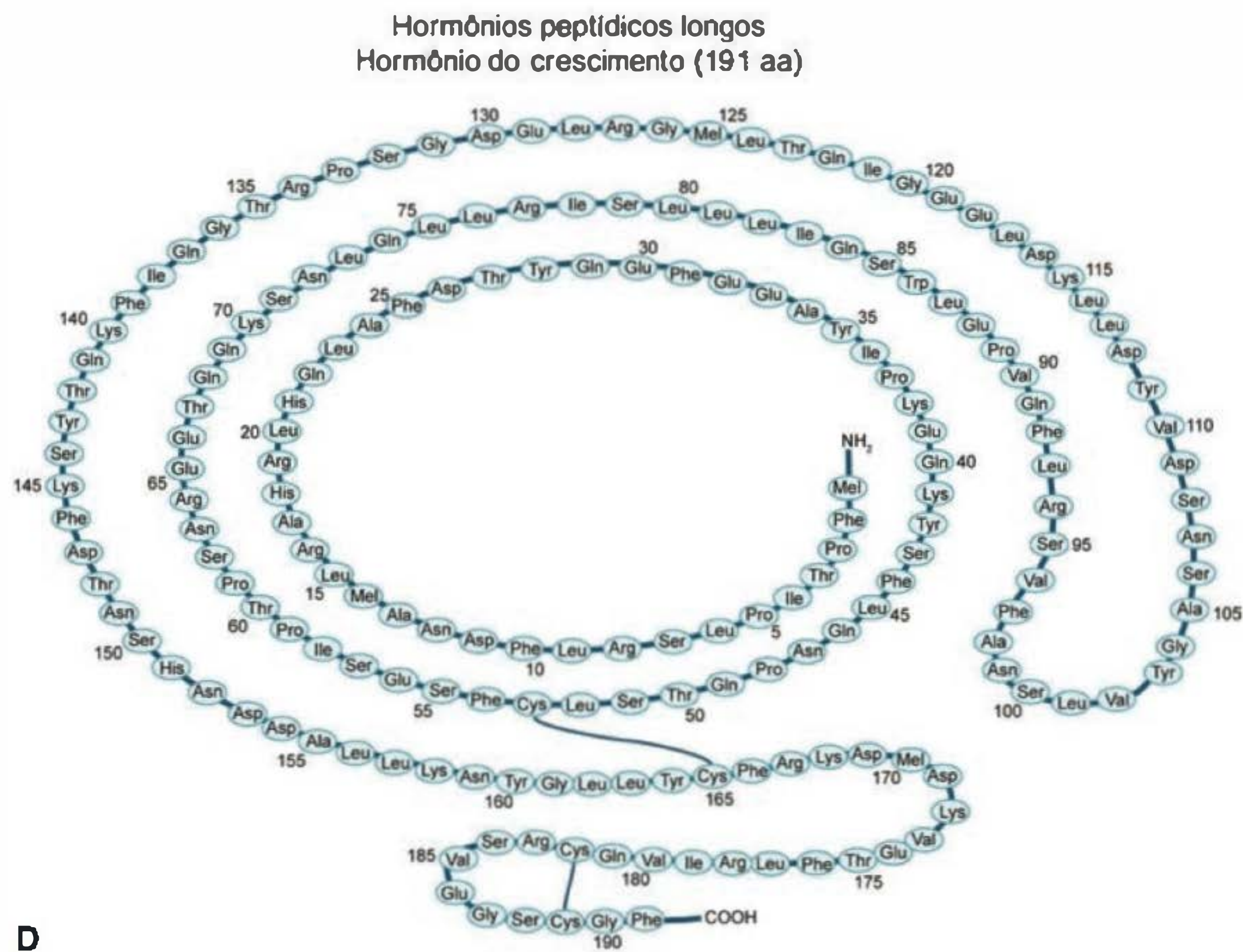


Fig. 47.1 Cont.

Tabela 47.1 Classificação química dos hormônios

	Siglas
Hormônios peptídicos	
Adrenocorticotrofina	ACTH
Ativina	–
Calcitonina	–
Fatores de crescimento insulina-símiles I e II	IGF
Glucagon	–
Hormônio do crescimento	GH
Hormônio folículo-estimulante	FSH
Hormônio liberador de corticotrofina	CRH
Hormônio liberador de gonadotrofinas	GnRH
Hormônio liberador de hormônio do crescimento	GHRH
Hormônio liberador de tireotrofina	TRH
Hormônio luteinizante	LH
Inibina	–
Insulina	–
Ocitocina	–
Paratormônio	PTH
Peptídeo natriurético atrial	ANP
Prolactina	PRL
Somatostatina	SS
Tireotrofina ou hormônio estimulante da tireóide	TSH
Vasopressina ou hormônio antidiurético	AVP ou ADH
Hormônios amínicos	
Adrenalina	–
Dopamina	DA
Noradrenalina	–
Tiroxina	T ₄
Triiodotironina	T ₃
Hormônios esteróides	
Aldosterona	–
Cortisol	–
Estradiol	E2
Progesterona	–
Testosterona	–

e adrenais) e (2) os que apresentam o anel B do colesterol clivado ou secoesteróides (vitamina D e seus metabólitos). Além dessa classificação pela estrutura química, os hormônios também são agrupados por sua solubilidade: **hidrossolúveis e lipossolúveis**. Os hormônios hidrossolúveis são os peptídicos e amínicos excluindo-se os hormônios tireoidianos. Os hormônios lipossolúveis compreendem os derivados do colesterol e os dipeptídeos tireoidianos (T₃ e T₄). As diferenças entre os hormônios esteróides e peptídicos ou amínicos estão na Tabela 47.2.

BIOSSÍNTESE DOS HORMÔNIOS

Os hormônios peptídicos, exceto os dipeptídeos e os derivados de aminoácidos, são sintetizados pelos mesmos mecanismos bioquímicos que outras proteínas e são subsequentemente processados por clivagem ou modificações químicas

para formar moléculas ativas (Figura 47.2). Quando há ativação da transcrição, o RNA mensageiro (mRNA) é processado no núcleo e segue para o citoplasma onde se associa com ribossomos no retículo endoplasmático rugoso (RER). Os hormônios peptídicos apresentam uma sequência específica de aminoácidos próxima à região terminal amina que funciona como um sinal de entrega para a proteína nascente ao retículo endoplasmático. A tradução do mRNA começa com este peptídeo sinal. À medida que a cadeia polipeptídica nascente emerge do ribossomo, o peptídeo sinalizador se une a proteínas de ancoragem na parede do RER, o que direciona o peptídeo para a face luminal desta organela. Este processo é denominado **translocação co-traducional**. A tradução continua no interior do RER até ser produzida a sequência inteira do peptídeo, isto é, na forma de **pré-pró-hormônio** (biologicamente inativa). A proteína recentemente sintetizada é submetida a uma série de modificações pós-traducionais que serão responsáveis pela sua configuração madura. A primeira modificação é a clivagem do peptídeo sinal, convertendo o pré-pró-hormônio em **pró-hormônio**. Este é o motivo pelo qual as proteínas que são sintetizadas *in vitro*, na ausência de membranas, são mais longas do que aquelas com a mesma sequência de aa quando produzidas por células intactas. Outras modificações covalentes são as formações de pontes de dissulfeto intramoleculares e glicosilação. A formação de pontes dissulfeto é canalizada por uma enzima específica de localização exclusiva no interior do RER. **Glicosilação**, por sua vez, refere-se à ação enzimática de inserção de um oligossacarídeo ramificado (que contém 14 moléculas de açúcares) a um resíduo de asparagina (Asn) presente em uma dada sequência, Asn-X-Ser ou Asn-X-Thr (onde X corresponde a qualquer aminoácido, exceto prolina). A glicosilação tem várias funções, como aumentar a estabilidade da proteína, conferir-lhe especificidade antigênica, adesividade ou mesmo propriedades de receptor. O pró-hormônio passa para o complexo de Golgi empacotado em vesículas constituídas pela parede do RER. O complexo de Golgi consiste em um conjunto de membranas dispostas como “panquecas”, na forma de cisternas justapostas ao RER. O pró-hormônio é dirigido de maneira sequencial e vetorialmente através de cada pilha do complexo de Golgi e sofre modificações como glicosilação e mesmo fosforilação. Por fim, os hormônios peptídicos aparecem nas vesículas ou grânulos secretores (Figura 47.3). Dentro dessas vesículas secretoras há enzimas proteolíticas que clivam sequências peptídicas do pró-hormônio convertendo-o na forma madura do hormônio. A secreção dos hormônios peptídicos não acontece de maneira contínua à medida que são sintetizados. Os hormônios peptídicos recém-sintetizados são estocados em vesículas que funcionam como um depósito intracelular. Quando as células produtoras de hormônios peptídicos recebem um sinal específico, as vesículas secretoras se fundem à membrana plasmática e o seu conteúdo é liberado no meio extracelular por **exocitose**. Outros constituintes das vesículas secretoras são co-peptídeos e enzimas de clivagem. A insulina e o hormônio corticotrófico (ACTH) são exemplos que permitem visualizar melhor esta questão. A insulina é estocada nas vesículas secretoras. A entrada de glicose nas células β pancreáticas (célula produtora de insulina) desencadeia a exocitose das vesículas secretoras. A

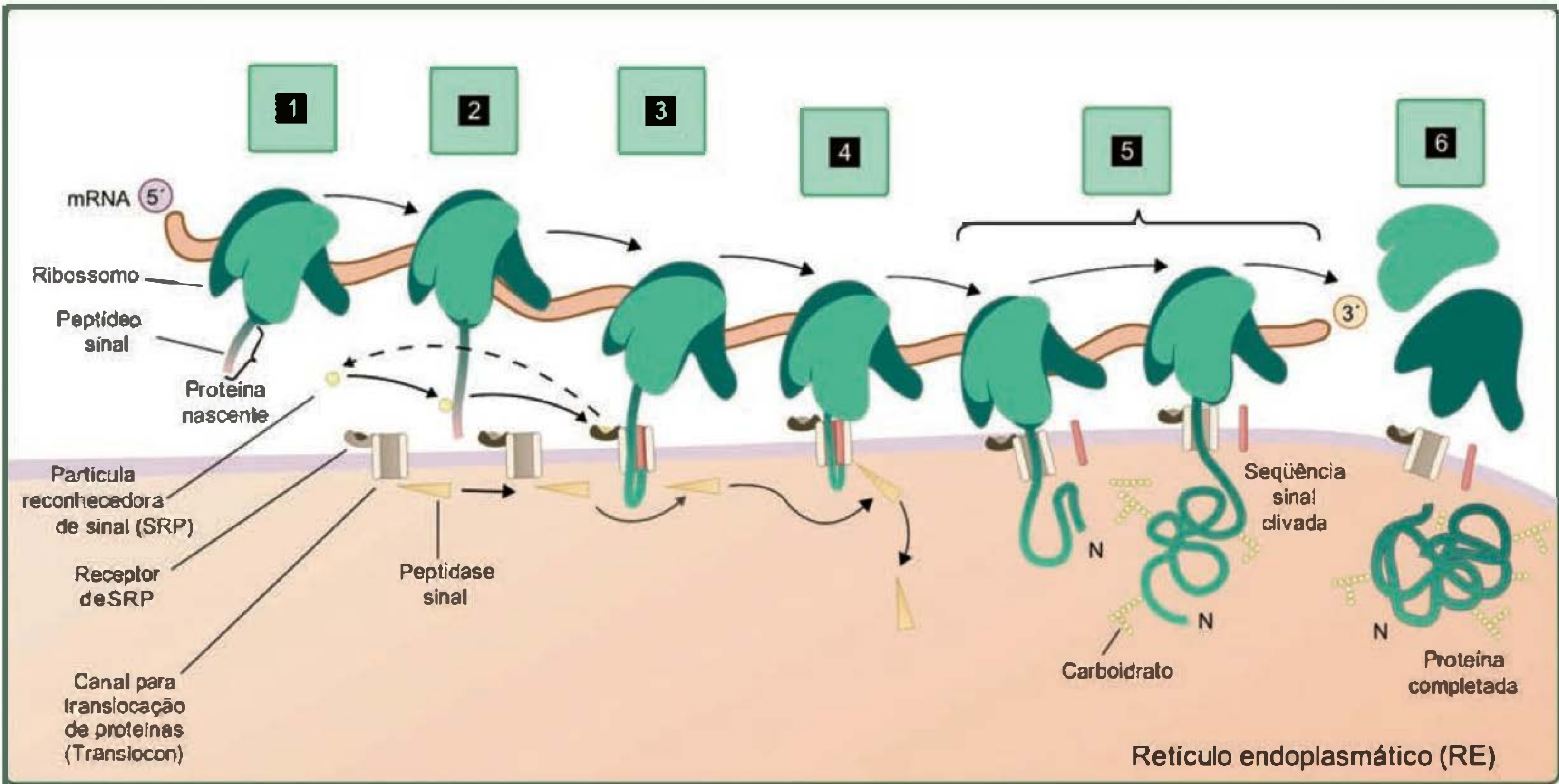


Fig. 47.2 Síntese dos hormônios protéicos. (1) Começa a síntese protéica; (2) ligação da SRP ao peptídeo sinal; (3) complexo SRP-ribossomo liga-se e ao receptor da SRP e ao translocon; (4) SRP dissocia-se e a proteína nascente é translocada para dentro do RE; (5) peptídeo sinal é clivado e a síntese protéica continua até a finalização; (6) o ribossomo dissocia-se. SRP = partícula reconhecedora de sinal. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.ª Ed. 2003, Elsevier Science, p. 31, fig. 2.16.)

Tabela 47.2 Diferenças entre hormônios esteróides e peptídicos ou amínicos

Propriedade	Esteróides	Peptídicos ou Amínicos
Armazenamento	Não há	Vesículas secretoras
Interação com a membrana celular	Atravessa a membrana por difusão ou por processo passivo	Liga-se a receptores localizados na membrana celular
Receptor	Intracelular: citossol ou nuclear	Na membrana celular
Ação	Regulação da transcrição gênica (primariamente)	Cascatas de sinalização intracelular regulando vários processos celulares
Tempo de resposta	Horas a dias (primariamente)	Segundos a minutos

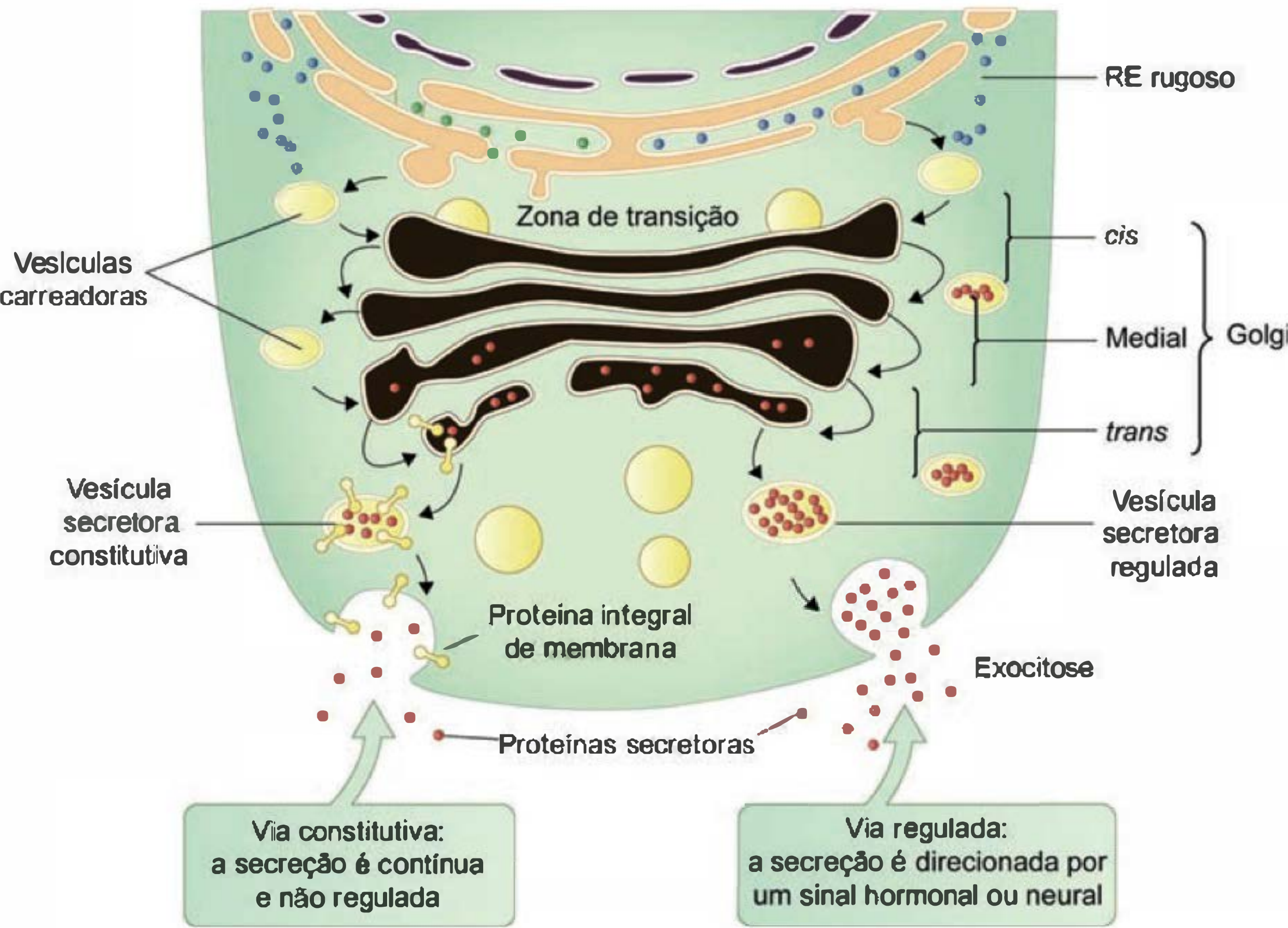


Fig. 47.3 Síntese dos hormônios protéicos nas vias constitutiva e regulada. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.ª Ed. 2003, Elsevier Science, p. 36, fig. 2.19.)

insulina é sintetizada na forma de pró-hormônio, **pró-insulina**, que é constituído de uma cadeia polipeptídica única com duas pontes dissulfeto. No interior dos grânulos, o pró-hormônio é clivado por ação enzimática, resultando na formação do hormônio mais o peptídeo denominado **conector** ou **peptídeo C**. Este hormônio agora se apresenta com duas subunidades unidas pelas pontes dissulfeto. Para cada molécula de insulina há um peptídeo C correspondente. Assim, junto com a secreção de insulina há secreção do peptídeo C de maneira equimolar (veja, no Capítulo 53, a Fig. 53.24).

O outro exemplo é o do ACTH. Este hormônio é produzido principalmente por células da adeno-hipófise e tem 39 aminoácidos. Seu pré-pró-hormônio é uma proteína muito maior denominada **pró-opiomelanocortina** (POMC). POMC não é precursor somente do ACTH, mas de vários outros peptídeos ativos (Figura 46.4). Dentre estes peptídeos estão: hormônio estimulador de melanócitos (gama-MSH e alfa-MSH); peptídeo semelhante à corticotrofina do lobo intermediário (CLIP); lipotropina (beta-LPH e gama-LPH); e beta-endorfina.

Alfa-MSH e gama-MSH agem em melanócitos aumentando a dispersão de grânulos de pigmento. As lipotropinas beta e gama mobilizam lipídeos de adipócitos de animais, embora em humanos não seja completamente conhecido seu papel. Beta-endorfina tem uma potente ação opióide no SNC.

Resumidamente, os hormônios peptídicos são produzidos inicialmente nos ribossomos na forma geral de um pré-pró-hormônio, biologicamente inativos. Esses pré-pró-hormônios apresentam uma sequência de aminoácidos hidrofóbicos na extremidade amina que funciona como sinalizador para a translocação dessas moléculas para o retículo endoplasmático e, posteriormente, para o complexo de Golgi sendo, desta maneira, processados e empacotados em grânulos para posterior secreção. Faz parte do processamento pós-sintético a clivagem de cadeias polipeptídicas inicialmente para eliminar o peptídeo sinal. A clivagem pode gerar o aparecimento de mais de uma molécula com atividade biológica a partir do pré-pró-hormônio (exemplo da POMC) ou produto intermediário de maneira equimolar (exemplo da insulina). Em outros casos, o processamento inclui a glicosilação em resíduos de asparagina ou a adição de subunidades. Exemplos de hormônios glicoprotéicos e complexos são LH, FSH e TSH.

A sequência dos eventos descritos no parágrafo anterior resume a síntese, processamento, armazenamento e secreção de peptídeos de uma variedade de órgãos endócrinos. Trata-se de um processo dinâmico que é regulado por sinais ou estímulos extracelulares. Essa regulação se dá tanto na síntese do hormônio quanto na **liberação/secreção** deste. A exocitose é o passo final na secreção de hormônios peptídicos e catecolaminas. Muitas células endócrinas aumentam a síntese de hormônios peptídicos em resposta ao mesmo estímulo que deflagra a secreção, o que mantém certo grau de reserva secretora.

Os hormônios esteróides e os derivados de aminoácidos, catecolaminas e melatonina, são sintetizados a partir dos precursores, colesterol e tirosina, respectivamente, através de várias etapas enzimáticas que ocorrem somente em tecidos altamente especializados. A síntese dos hormônios tireoidianos dipeptídicos é ainda mais complexa e será abordada no capítulo sobre a glândula tireóide.

As catecolaminas DOPA, dopamina, norepinefrina (noradrenalina) e epinefrina (adrenalina) são sintetizadas na medula adrenal (Figura 47.4). A noradrenalina é encontrada em outros tecidos relacionados à inervação simpática. A adrenalina é o principal produto da secreção da medula adrenal, sendo sintetizada pelas células cromafins da medula adrenal, únicas que possuem a enzima responsável por esta síntese. Há quatro enzimas que intervêm nesta biossíntese. O aminoácido tirosina (Tyr) pode ser captado pelas células da medula adrenal ou pode ser formado a partir da fenilalanina (Phe). A Tyr é convertida em diidroxifenilalanina (DOPA) pela ação da enzima **tirosina hidroxilase**, de localização citoplasmática. Esta etapa é limitante de toda a síntese. A DOPA é convertida a diidroxifeniletilamina (dopamina) por ação da enzima citoplasmática **DOPA descarboxilase**. Um trocador catecolamina- H^+ (VMAT1) move a dopamina para dentro

Catecolaminas

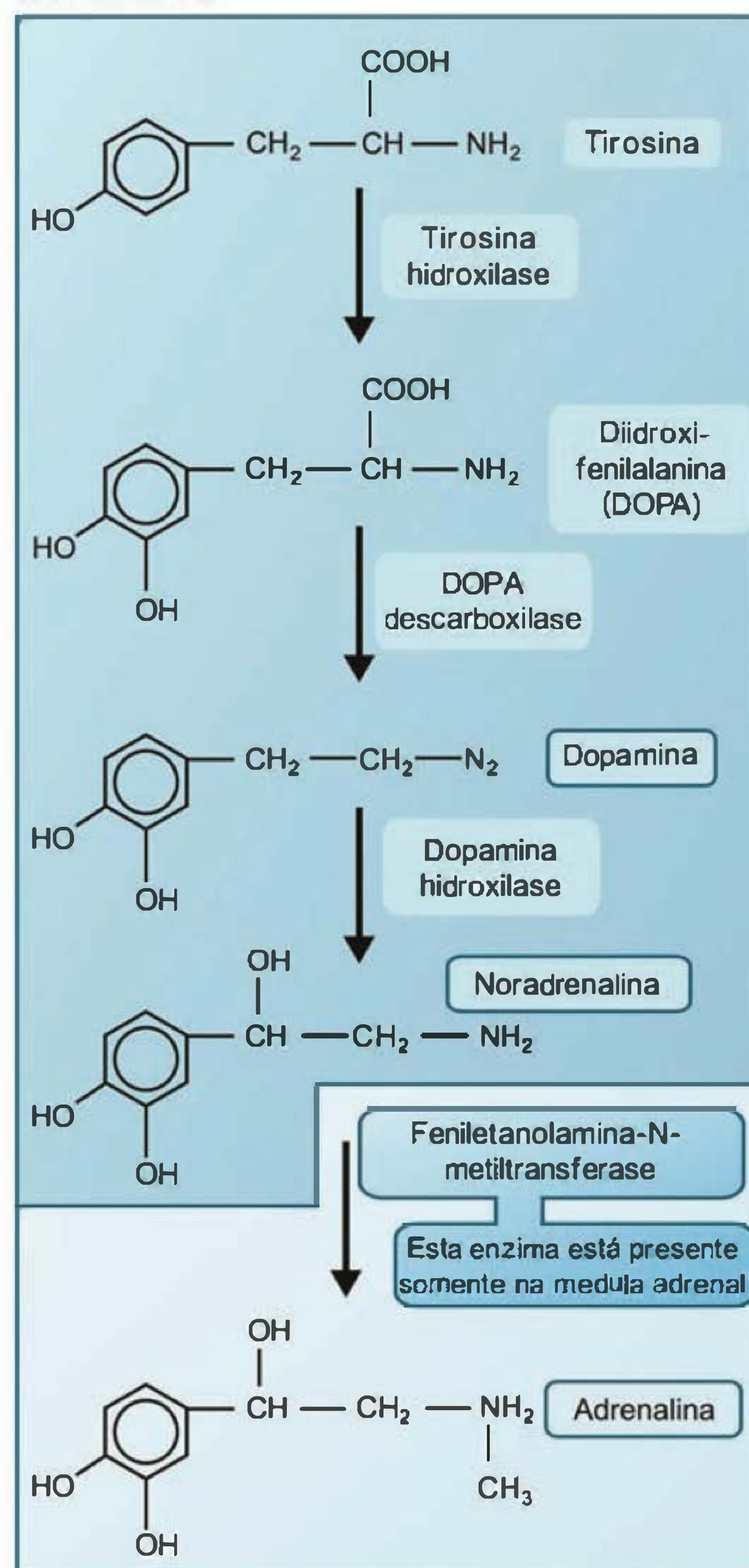


Fig. 47.4 Estrutura química e via de síntese das catecolaminas. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 305, fig. 12.9c.)

dos grânulos densos chamados de **grânulos cromafins**. A dopamina é convertida a noradrenalina pela ação da **dopamina-beta-hidroxilase**, que está localizada na superfície interna da membrana dos grânulos no interior das células da medula adrenal e nervos simpáticos. A noradrenalina formada no interior dos grânulos difunde-se para o citoplasma, onde sofre a ação da enzima **feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT)**; esta transfere um grupo metil da S-adenosilmetionina para a noradrenalina, formando a adrenalina. A PNMT está presente somente no citoplasma das células da medula adrenal. Finalmente, os grânulos secretores da medula adrenal captam a recém-sintetizada adrenalina através do mesmo trocador (VMAT1). O gradiente de prótons é mantido por

uma bomba de prótons (tipo vacuolar H-adenosina trifosfato). Assim, na medula adrenal, os grânulos secretores contêm adrenalina e noradrenalina.

Os hormônios esteróides são derivados do ciclopentano-peridrofenantreno, formado por três anéis de seis carbonos (chamados A, B e C) e um anel de cinco carbonos (D). Estes hormônios são classificados pelo número de carbonos da molécula. Assim, os esteróides com 21 carbonos (derivados do pregnano) correspondem aos glicocorticóides, mineralocorticóides e progesterona; os com 19 carbonos (derivados do androstano) compreendem os androgênios e 17-cetosteróides; e os com 18 carbonos são os derivados do estrano. A síntese dos secoesteróides (vitamina D) é discutida no capítulo sobre homeostase de cálcio e fósforo.

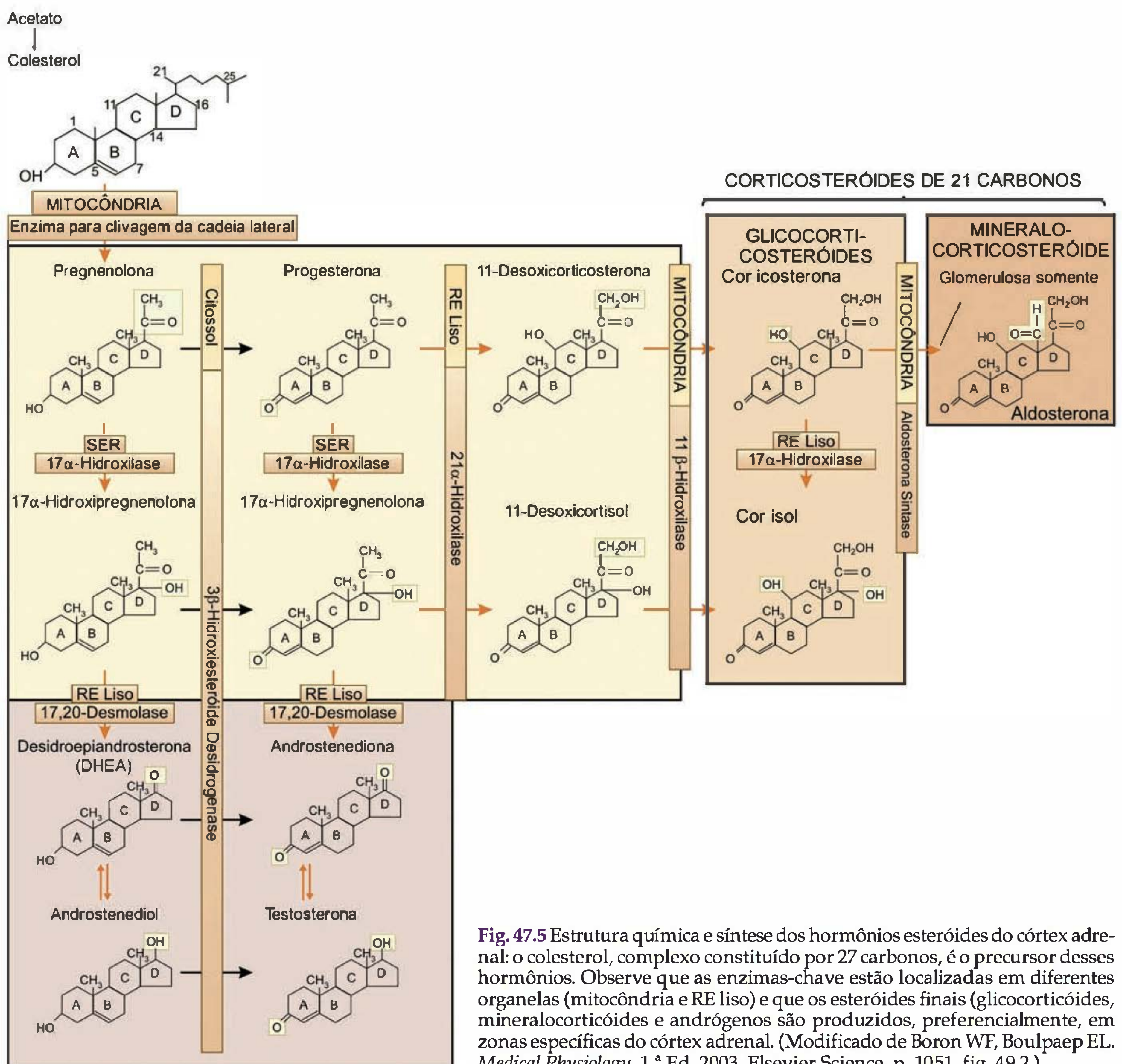


Fig. 47.5 Estrutura química e síntese dos hormônios esteróides do córtex adrenal: o colesterol, complexo constituído por 27 carbonos, é o precursor desses hormônios. Observe que as enzimas-chave estão localizadas em diferentes organelas (mitocôndria e RE liso) e que os esteróides finais (glicocorticóides, mineralocorticóides e androgênios) são produzidos, preferencialmente, em zonas específicas do córtex adrenal. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.ª Ed. 2003, Elsevier Science, p. 1051, fig. 49.2.)

O colesterol provém da captação de lipoproteínas plasmáticas de baixa (LDL-col) e de alta (HDL-col) densidades ou da síntese *de novo* a partir do ácido acético. Apesar de ambas as vias fornecerem colesterol para a síntese dos esteróides, o colesterol proveniente da LDL circulante é quantitativamente mais importante. As glândulas que sintetizam hormônios esteroidais possuem receptores de membrana para lipoproteínas que são internalizadas e o colesterol liberado é utilizado imediatamente para a biossíntese ou é esterificado e depositado na forma de gotículas de gordura.

A via biossintética dos esteróides (adrenais e gonadais) inicia-se nas mitocôndrias, onde a enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol, também conhecida como 20,22-desmolase ou P-450_{SCC}, remove a longa cadeia lateral (carbonos 22 a 27) do carbono da posição 20 da molécula de colesterol (Figura 47.5). Esta enzima representa o passo limitante de todo o processo de biossíntese dos esteróides adrenais e gonadais. O produto da desmolase é a **pregnenolona**, com 21 átomos de carbono, que se move para o citossol, onde outra enzima, a 3-beta-hidroxiesteróide desi-

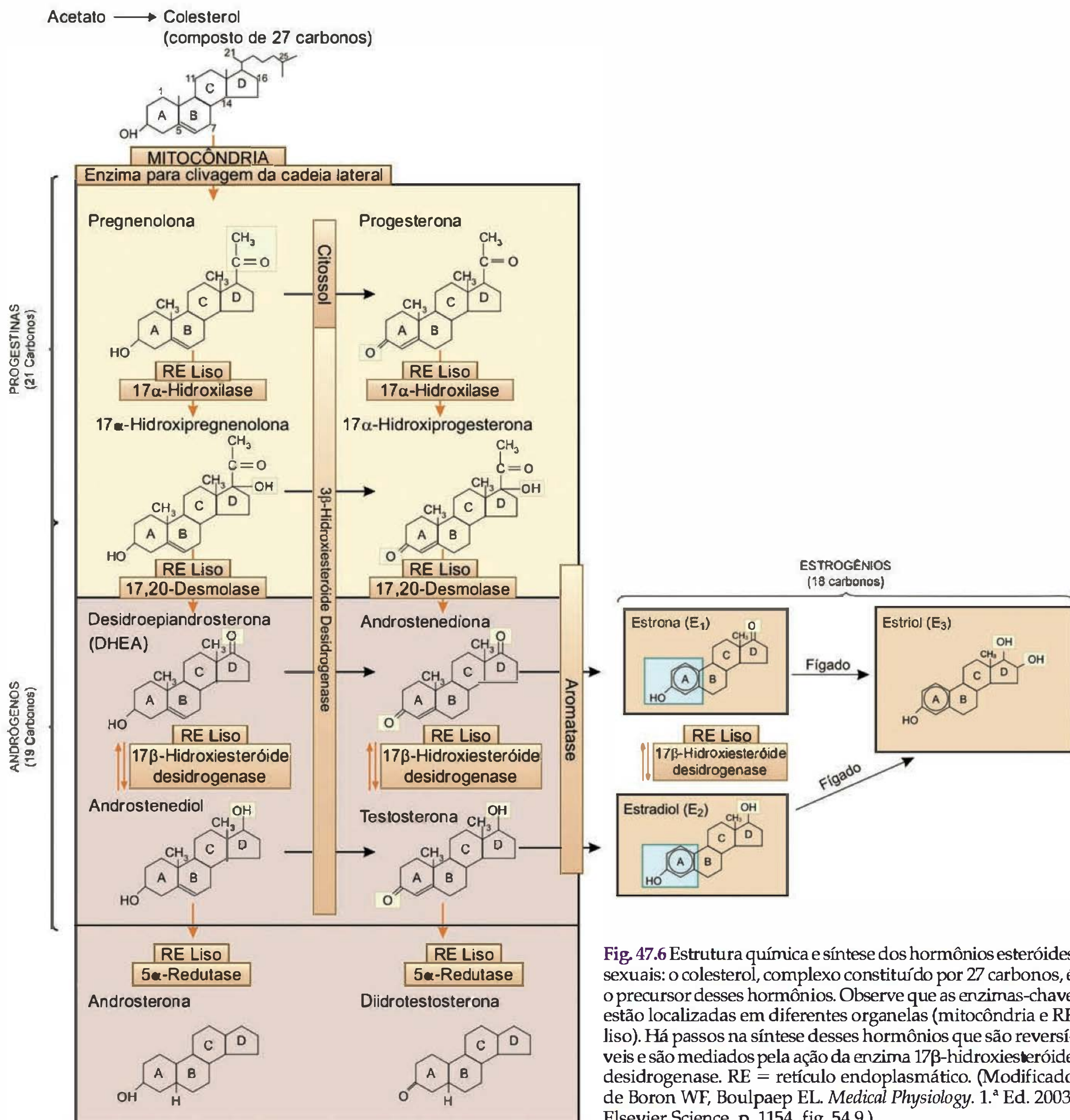


Fig. 47.6 Estrutura química e síntese dos hormônios esteróides sexuais: o colesterol, complexo constituído por 27 carbonos, é o precursor desses hormônios. Observe que as enzimas-chave estão localizadas em diferentes organelas (mitocôndria e RE liso). Há passos na síntese desses hormônios que são reversíveis e são mediados pela ação da enzima 17β-hidroxiesteróide desidrogenase. RE = retículo endoplasmático. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.ª Ed. 2003, Elsevier Science, p. 1154, fig. 54.9.)

drogenase (3β -HSD), oxida o grupo hidroxila na posição 3 do anel A a cetona, formando a **progesterona**. Este produto entra no retículo endoplasmático (RE) liso e, por ação de outra enzima da família das citocromo P-450 oxidasas, a 17-alfa-hidroxilase ($P-450_{C17}$), acrescenta um grupo hidroxila na posição 17, transformando a progesterona em **17-alfa-hidroxiprogesterona**. Um caminho também possível consiste na adição de uma hidroxila na mesma posição da pregnenolona (catalisada pela $P-450_{C17}$), formando **17-alfa-hidroxipregnenolona**, que poderá ser convertida a 17-alfa-hidroxiprogesterona pela já mencionada 3β -HSD. A partir deste ponto há diferenças na biossíntese dos esteróides adrenais e gonadais.

Para os esteróides adrenais, ainda no RE liso, outra enzima da família das P-450, a 21-alfa-hidroxilase ($P-450_{C21}$), acrescenta um grupo hidroxila no carbono 21 e produz **desoxicortisol** (DOC). DOC é convertido a **cortisol** por ação da 11-beta-hidroxilase ($P-450_{C11}$) presente na mitocôndria. Alternativamente, a enzima 21-alfa-hidroxilase ($P-450_{C21}$) age sobre a progesterona e forma a **desoxicorticosterona**. Nas mitocôndrias, a $P-450_{C11}$ acrescenta um grupo hidroxila na posição 11 da desoxicorticosterona e produz **corticosterona**. A corticosterona é convertida a 18-hidroxicorticosterona por ação da aldosterona sintase ($P-450_{ald}$) que, em seguida, oxida este grupo hidroxila a aldeído, sendo o produto final denominado **aldosterona**. A $P-450_{ald}$ é também denominada 18-beta-hidroxilase e catalisa os três passos para a conversão do DOC a aldosterona: 11-beta-hidroxilação, 18-metil-hidroxilação e a 18-metil-oxidação.

As células produtoras dos esteróides gonadais apresentam os mesmos passos iniciais da biossíntese, ou seja, conversão do colesterol a pregnenolona e este a progesterona e subseqüentes hidroxipregnenolona ou hidroxiprogesterona. A partir da hidroxipregnenolona e da hidroxiprogesterona ocorre a ação das enzimas 17,20-desmolases presentes no RE liso que removem a cadeia lateral do carbono 17. Esta reação resulta em **desidroepiandrosterona** (DHEA) ou **androstenediona**, dependendo da ação sobre a hidroxipregnenolona ou hidroxiprogesterona, respectivamente (Figura 47.6).

DHEA e **androstenediona** são convertidas, respectivamente, a **androstenediol** e **testosterona** por ação da $P-450_{C17}$. Esta enzima reverte também essas reações. Além disso, DHEA pode ser convertida a androstenediona, assim como androstenediol pode ser convertido a testosterona por ação da 3β -HSD citoplasmática. Nas células ovarianas há mais uma etapa. Estas células apresentam uma enzima, a **aromatase**, que converte androstenediona a **estrona** e testosterona a **estradiol**. Essa aromatização também resulta em perda do grupo metil localizado no carbono 19 e conversão da cetona na posição 3 a grupo hidroxila no anel A do andrógeno precursor. Assim, estrógenos são compostos de 18 átomos de carbonos (C18). Estrona pode ser convertida a estradiol e vice-versa pela enzima 17-beta-hidroxisteróide desidrogenase (17β -HSD). Finalmente, o fígado converte estradiol e estrona em um estrógeno mais fraco, o **estriol**.

O processamento pós-sintético dos hormônios lipofílicos ocorre também em outros tecidos como fígado, rins, tecido adiposo, sangue ou nos tecidos-alvo. Exemplos: (1) a tiroxina (T_4), o principal produto da glândula tireóide,

é convertida em T_3 , que é o hormônio com atividade biológica (consulte Cap. 49), (2) a testosterona é convertida a estrógenos por aromatização ou a 5-diidrotestosterona, que tem ação local.

Há três características que distinguem os órgãos essencialmente endócrinos dos tecidos não-endócrinos produtores de hormônios. Primeiro, o ritmo de síntese é frequentemente maior nos tecidos endócrinos. Segundo, nas glândulas endócrinas há uma maquinaria celular adequada para completar a conversão do pró-hormônio a hormônio. Terceiro, existem mecanismos reguladores da síntese e liberação dos hormônios nas glândulas endócrinas.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO HORMONAL

A secreção hormonal é regulada por retroalimentação (Figura 47.7). As células secretoras funcionam também como sensores que continuamente monitoram a concentração sanguínea de algumas variáveis reguladas. Essas variáveis podem ser metabólicas (por exemplo, a glicemia) ou a atividade de outro hormônio. A detecção dessas variáveis pelas células secretoras resulta em modulação da secreção por estas células. Um exemplo é a secreção de insulina pelas células β pancreáticas. O aumento da glicemia é detectado pelas células β que secretam insulina em resposta. O aumento da insulinemia age no fígado diminuindo a síntese de glicose e nos tecidos muscular estriado e adiposo aumentando a captação de glicose da circulação.

(A) Alça de retroalimentação simples



(B) Controle hierárquico

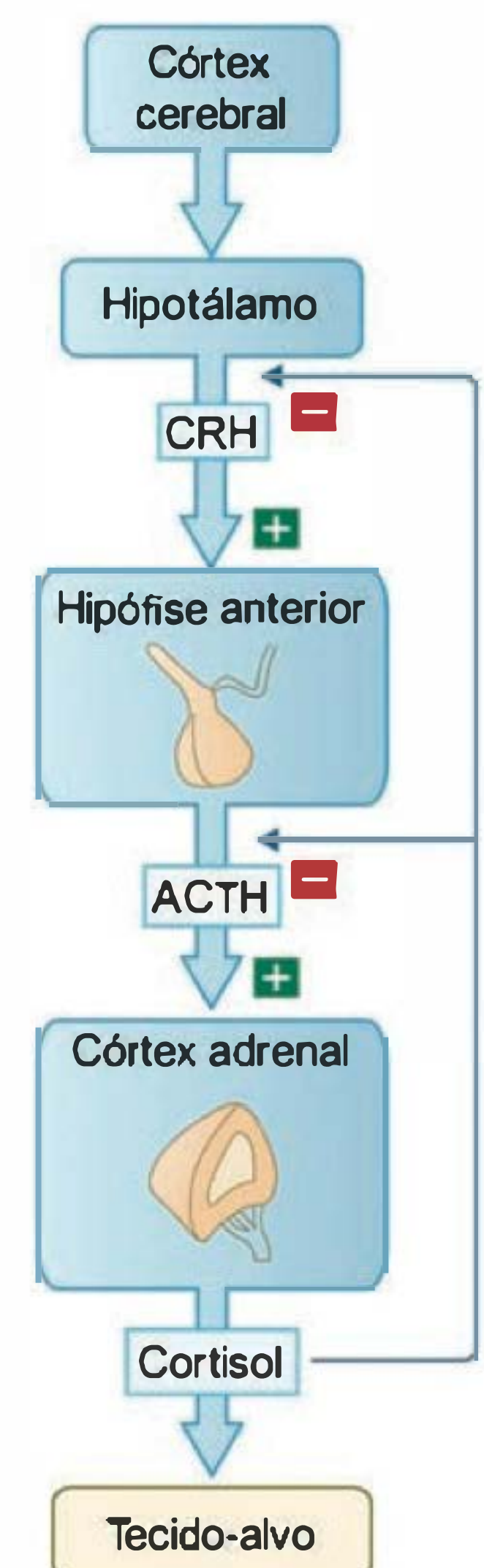


Fig. 47.7 Alças de retroalimentação da secreção de hormônios. CRH = hormônio liberador de corticotrofina.

A queda resultante da glicemia é detectada pelas próprias células β , que diminuem o ritmo de produção e secreção de insulina.

Este exemplo simples envolve o reconhecimento de dois sinais circulantes. Os tecidos hepático, muscular e adiposo reconheceram as concentrações elevadas de insulina como sinal e as células β pancreáticas detectaram outro sinal que foi a concentração circulante de glicose. Em cada caso, o sistema sensor de um dado tecido está ligado a um sistema efetor que transmite o sinal para uma resposta biológica adequada.

Há sistemas de retroalimentação mais complexos, envolvendo níveis de hierarquização do controle secretor.

O sistema de retroalimentação do sistema endócrino envolve também a interação entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema endócrino. Por exemplo: diante de uma situação de estresse, como uma grande perda de sangue, o córtex cerebral estimula o hipotálamo a liberar um neuropeptídeo denominado **hormônio liberador de corticotrofina (CRH)** na circulação porta hipotálamo-hipofisária. Este peptídeo estimula células da adeno-hipófise a liberar o hormônio estimulador do córtex adrenal (corticotrofina ou ACTH), que age nas células corticais das adrenais, induzindo a síntese do cortisol. Este hormônio, um esteróide, tem funções metabólicas e de crescimento em vários tecidos. Esse controle hierarquizado é regulado por retroalimentação, semelhante ao exemplo envolvendo a insulina. No entanto, aqui a retroalimentação pode acontecer em vários níveis. Cortisol inibe a produção de CRH pelo hipotálamo, assim como a sensibilidade da hipófise ao CRH, reduzindo diretamente a secreção de ACTH. Outros exemplos são a regulação da secreção de GH e a regulação do ciclo menstrual humano.

O mecanismo de retroalimentação positiva é menos freqüente do que o de retroalimentação negativa. Com o primeiro mecanismo, há aumento na secreção de um hormônio como resultado de alguma ação deste mesmo hormônio, enquanto na retroalimentação negativa o resultado é a autolimitação, como descrito no parágrafo anterior.

Exemplos de retroalimentação positiva podem ser encontrados no sistema reprodutor feminino. A ocitocina age na musculatura lisa uterina e seu principal efeito é a dilatação da cérvix que segue as contrações uterinas. Por sua vez, a dilatação da cérvix uterina é um dos sinais que causa secreção de ocitocina pela hipófise posterior (neuro-hipófise). O resultado disto é a expulsão do feto!

Um segundo exemplo é dado pelo efeito dos estrógenos na secreção dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante (FSH e LH), pela hipófise anterior (adeno-hipófise), na metade do ciclo menstrual. Durante a fase ovariana, há aumento da secreção de estrógenos por ação principalmente do FSH. Deste aumento progressivo, há uma resposta da hipófise anterior de forma explosiva que é a secreção em pico de LH e FSH. Estes dois hormônios agem nos ovários, resultando em ovulação e aumento da secreção de estrógenos e progesterona.

Além desses mecanismos de retroalimentação negativa e positiva, há variações periódicas na liberação dos hormônios influenciadas por mudanças sazonais, pelos estágios de desenvolvimento e envelhecimento e pelo ciclo sono-vigília. Um exemplo é a correlação da secreção do GH com os estágios do sono. No início do sono, há

aumento da secreção deste hormônio, porém, nos estágios mais avançados, há diminuição. Muitas dessas variações cíclicas hormonais estão relacionadas a alterações da atividade de vias neurais envolvidas no controle da liberação de hormônios.

TRANSPORTE DOS HORMÔNIOS

Uma vez secretados, muitos hormônios circulam livremente na corrente sanguínea até atingirem seus tecidos-alvo. Outros, porém, formam complexos com proteínas sanguíneas específicas. Os hormônios que são transportados pela corrente sanguínea ligados a proteínas são os tireoidianos, os esteróides, os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-II) e o hormônio do crescimento (GH). Em todos os casos, a fração de hormônio ligada às proteínas transportadoras está em equilíbrio com a fração do hormônio livre.

As proteínas que transportam hormônios no plasma são de dois tipos. As que agem como moléculas transportadoras gerais – albumina e pré-albumina – e as proteínas transportadoras específicas que possuem sítios de ligação de alta afinidade – globulina transportadora de tiroxina (TBG), globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), globulina transportadora de corticosteróides (CBG) e proteína transportadora de IGF (IGFBP, constituem seis isoformas distintas). A proteína transportadora de GH (GHBP) corresponde a uma porção do próprio receptor de GH e, embora seu papel fisiológico não esteja esclarecido, há evidências que correlacionam sua concentração circulante com a insensibilidade genética ao hormônio conhecida como síndrome de Laron.

A ligação de um hormônio a uma proteína circulante tem pelo menos duas vantagens, além de propiciar o transporte do hormônio até a célula-alvo: (1) garante um reservatório hormonal circulante, minimizando, desta maneira, flutuações nas concentrações do hormônio minuto a minuto; (2) prolonga a meia-vida de um hormônio na circulação. Um exemplo é a T_4 (tiroxina) que, por estar associada a proteínas plasmáticas específicas, tem meia-vida de oito dias, enquanto para T_4 livre a meia-vida é de segundos. A meia-vida de um hormônio é definida como o tempo necessário para que a sua concentração em dado meio biológico seja reduzida à metade.

A concentração das proteínas plasmáticas ligadoras pode afetar a concentração total do hormônio na circulação sem, no entanto, afetar a fração livre deste. Por exemplo, durante a gravidez há aumento na síntese hepática da proteína ligadora de tiroxina (TBG). A tiroxina (T_4) liga-se com grande afinidade a TBG, sendo que 99,97% de T_4 estão na sua forma ligada a proteínas. O aumento da concentração de TBG causa, como consequência, redução na concentração da fração livre de T_4 . No entanto, uma redução discreta de T_4 livre é detectada pela hipófise, resultando em secreção do hormônio estimulante da tireóide (TSH) e aumento da síntese de T_4 , com conseqüente elevação das concentrações totais de T_4 , mas manutenção das concentrações normais de T_4 livre. O somatório desses efeitos é a manutenção das concentrações da fração livre.

É necessário fazer distinção entre a meia-vida de um hormônio no plasma e a duração de seu efeito biológico.

Há hormônios cujos efeitos biológicos estão sincronizados com as variações de sua concentração plasmática. Contudo, há hormônios cujos efeitos são detectáveis somente após um período de latência, que pode variar de minutos a horas, de maneira que há pouca relação temporal entre a concentração desse hormônio no plasma e a sua ação biológica. Além disso, há efeitos com tempos de duração muito diferentes, de poucos segundos a vários dias.

CLEARANCE OU DEPURAÇÃO DOS HORMÔNIOS

A velocidade de remoção de um hormônio da corrente sanguínea pode modificar a concentração deste e, conseqüentemente, regular a sua ação. A remoção do hormônio circulante é conhecida como **depuração metabólica**. Por exemplo, a degradação dos neurotransmissores que ocorre rapidamente na fenda sináptica é um dos mecanismos que regulam a transmissão sináptica. Os locais de inativação dos hormônios podem ser no sangue ou nos espaços extracelulares, nas células-alvo, nos hepatócitos ou nos rins.

A inativação do hormônio pode envolver sua metabolização completa de tal maneira que não há detecção de qualquer produto reconhecível na urina. Nessas situações há participação de processos como oxidação, redução, desalogenação, desaminação, descarboxilação, ruptura de pontes dissulfeto ou de ligações peptídicas. Pode também limitar-se a um processo mais simples como a adição de um grupo metil ou ácido glicurônico. Neste último caso, é possível a detecção na urina e isto pode ser utilizado como indicador indireto da produção do hormônio. Um exemplo comum é a detecção da gonadotrofina coriônica humana (hCG) na urina, que ocorre durante a gravidez, sendo usada como teste de gravidez.

Assim, a depuração metabólica pode acontecer de várias maneiras, incluindo: (1) ligação dos hormônios aos tecidos, (2) metabolização e excreção dos hormônios pelo fígado na bile, (3) destruição metabólica pelos tecidos e (4) excreção renal.

MODULAÇÃO DA RESPOSTA HORMONAL

Em geral uma determinada concentração plasmática de hormônio produz sempre uma resposta de igual magnitude, isto é, tanto a **sensibilidade** dos tecidos-alvo à estimulação hormonal como a magnitude da resposta, ou **responsividade**, são constantes.

A sensibilidade do tecido-alvo a um dado hormônio é definida como a concentração deste hormônio capaz de produzir 50% da resposta máxima. A modificação da sensibilidade a um dado hormônio significa que sua capacidade de induzir efeitos biológicos específicos está alterada. Do ponto de vista clínico, um bom exemplo é a diminuição da sensibilidade à insulina no diabetes melito do tipo 2. Neste caso, a alteração mais evidente é a elevação das concentrações glicêmicas do portador da doença, apesar de as concentrações circulantes do hormônio serem normais ou até mesmo elevadas.

A resposta máxima, ou responsividade de um tecido, é expressa na relação dose-resposta e, portanto, depende de fatores como a quantidade de hormônio, células diferen-

ciadas do tecido e da maquinaria intracelular. Há relação entre sensibilidade e responsividade a um hormônio. Um dos mecanismos pelos quais os hormônios determinam a sensibilidade dos tecidos-alvo é a regulação dos receptores hormonais e isto pode se dar pelo menos de duas maneiras: alterando o número de receptores ou sua afinidade ao hormônio.

Alterações no número ou afinidade dos receptores são denominadas **dessensibilizações** (*down-regulation*) ou **sensibilizações** (*up-regulation*). Essas modificações podem acontecer por ação dos próprios hormônios ou de outros hormônios.

Dessensibilização significa diminuição do número ou da afinidade dos receptores em um tecido-alvo causada por mecanismos diferentes como diminuição da síntese de novos receptores, aumento da degradação dos receptores existentes ou inativação destes. Por exemplo: alta concentração de progesterona resulta em diminuição do número de receptores para este esteróide. Outra situação é o efeito de dessensibilização de um hormônio sobre receptores de outros hormônios. Novamente usaremos o exemplo da progesterona que diminui a expressão dos receptores de estrógenos. Outro exemplo é a ação de T_3 que diminui a sensibilidade dos receptores de TRH presentes na hipófise anterior.

A sensibilização, por sua vez, é o aumento do número de receptores ou de sua afinidade. Esse fenômeno ocorre por aumento da síntese de receptores, pela redução no ritmo de degradação dos receptores existentes ou pela ativação destes. Alguns exemplos: o GH aumenta o número de seus receptores no tecido hepático e no tecido muscular esquelético; estrógenos aumentam o número de seus receptores no tecido muscular uterino e a prolactina induz aumento na expressão de seus próprios receptores na glândula mamária. Neste caso também pode haver sensibilização de receptores para outros hormônios. Por exemplo: T_3 aumenta a expressão dos receptores beta-adrenérgicos nos tecidos cardíaco, vascular liso e adiposo.

HORMÔNIOS PEPTÍDICOS

Uma vez secretados, a maioria dos hormônios peptídicos dissolve-se no plasma. Durante sua travessia pela circulação, estes hormônios encontram receptores na superfície das células-alvo. O fator determinante para que um tecido responda a um dado hormônio é a presença de um receptor e da maquinaria pós-receptor na célula. Cada receptor serve a duas funções críticas: (1) reconhecimento de um hormônio como uma entidade distinta de todas as outras substâncias presentes no sangue e no interstício, reconhecimento este que é específico e de alta afinidade (tipicamente, a constante de dissociação $[K_d]$ varia de 10^{-8} a 10^{-12} M); e (2) transformar essa interação (ligação) entre o hormônio e seu receptor no efeito final. A $[K_d]$ é a constante de equilíbrio para a dissociação do complexo hormônio-receptor. Em outras palavras, quando a concentração do hormônio (ligante) é igual a $[K_d]$, metade dos sítios de ligação para o hormônio, os receptores, estará ocupada. Para que cerca de 90% dos receptores estejam ligados aos hormônios, a concentração destes deve ser nove vezes maior do que a $[K_d]$. A ligação do hormônio ativa um sistema de transdução específico.

Tabela 47.3 Famílias de proteínas G

Subunidade	Toxina Ativadora	Distribuição	Receptor	Efeito
Gs	CTX	Ubíqua	Beta-adrenérgicos, TSH, glucagon, outros	↑ Adenilato ciclase, canais de Ca^{2+} , Na^{+} e K^{+}
Gi	PTX	Ubíqua	M2, alfa-2-adrenérgicos, outros	↑ IP_3 , DAG, Ca^{2+} , AA e ↓ adenilato ciclase
Gq	–	Ubíqua	M1, alfa-1-adrenérgicos, outros	↑ PLC β 1, β 2, β 3

Gs = proteína G estimuladora de adenilato ciclase; Gi = proteína inibidora de adenilato ciclase; Gq = proteína G estimuladora de fosfolipase C (PLC); AA = ácido araquidônico; CTX = toxina colérica; DAG = diacilglicerol; IP_3 = inositol 1,4,5-trisfosfato; M1 e M2 = receptores colinérgicos muscarínicos; PTX = toxina pertussis; TSH = hormônio estimulante da tireóide.

RECEPTORES ACOPLADOS À PROTEÍNA G

A principal família de receptores de membrana utiliza a proteína G para estimular sistemas efetores intracelulares, tais como **adenilato ciclase** ou **fosfatidilinositol** (Tabela 47.3). Estes receptores contêm, caracteristicamente, sete domínios transmembrana e um ou dois sítios de glicosilação extracelular. Os sete domínios transmembrana estão unidos por três alças extracelulares e três alças intracelulares hidrofílicas. Muitos possuem uma cauda citoplasmática que contém sítios potenciais de fosforilação em resíduos serina relacionados à regulação da atividade do receptor. Em geral, o terminal amina participa da ligação ao hormônio. A resposta biológica final depende da geração de moléculas intermediárias chamadas de **segundos mensageiros**, lembrando que os hormônios são os primeiros mensageiros (Tabela 47.3).

As proteínas G estão localizadas na face interna da membrana celular e são constituídas de três subunidades denominadas pelas letras gregas alfa, beta e gama (Figura 47.8). A subunidade alfa inativa apresenta uma molécula de difosfato de guanosina (GDP) ligada. A ligação do hormônio ao seu receptor resulta em substituição do GDP ligado à subunidade alfa pelo GTP e dissociação desta

subunidade das outras duas. A subunidade alfa com GTP ligado e livre tem três funções: (1) age sobre a adenilato ciclase; (2) diminui a afinidade do receptor liberando o hormônio ligado; e (3) hidrolisa o GTP a GDP, permitindo sua associação novamente às demais subunidades. As proteínas de ligação do nucleotídeo de guanina podem estimular ou inibir a adenilato ciclase, daí são denominadas Gs ou Gi.

Os segundos mensageiros agem amplificando os sinais hormonais, usualmente por um efeito de cascata. Uma molécula de hormônio que interage com um único receptor é capaz de desencadear a formação de inúmeras (centenas) moléculas de segundos mensageiros, pois ativa uma enzima que, por sua vez, catalisa a formação de várias (centenas ou milhares) moléculas do produto da enzima, o segundo mensageiro.

De maneira geral, as respostas mediadas por segundos mensageiros regulam a atividade de enzimas por meio de fosforilações ou desfosforilações. Essas respostas acontecem rapidamente. Assim, enzimas que induzem fosforilações são denominadas proteínas quinases. Fundamentalmente as proteínas quinases promovem a transferência do grupo fosfato terminal do trifosfato de adenosina ou adenosina trifosfato (ATP) para um dos três resíduos de aminoácidos tirosina, serina ou treonina. Por outro lado, as **proteínas fosfatases** removem o fosfato do grupo hidroxila desses resíduos.

Sistema AMPc

O **monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)** é o protótipo dos segundos mensageiros e foi descoberto durante a investigação da ação do glucagon na glicogenólise hepática. Além de seu papel na ação hormonal, o AMPc está envolvido em processos celulares distintos como ativação linfocitária, desgranulação dos mastócitos e na agregação celular.

Resumidamente, a ligação de um hormônio a seu receptor inicia uma cascata de eventos (Figuras 47.9 e 47.10A): (1) ativação da proteína heterotrimérica (alfa s ou alfa i); (2) ativação ou inibição da enzima associada à membrana, adenilato ciclase (AC); (3) formação de AMPc pela ação da AC sobre a adenosina trifosfato (ATP); (4) ligação do AMPc à proteína quinase dependente de AMPc (PKA); (5) dissociação das duas subunidades catalíticas da PKA das subunidades regulatórias; (6) fosforilação em resíduos serina (Ser) e treonina (Thr) de várias enzimas e proteínas celulares pela subunidade catalítica agora ativa; e (7) modi-

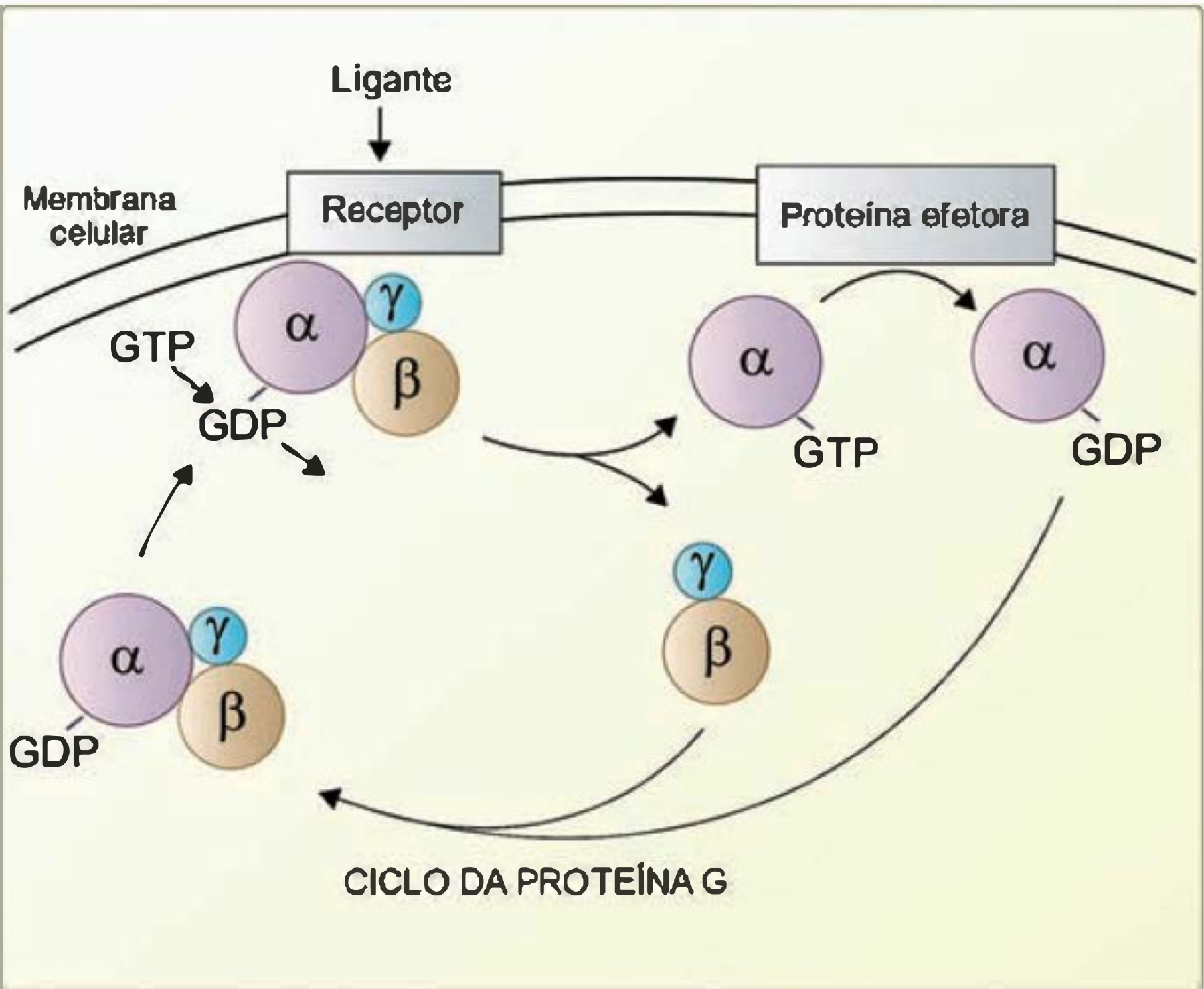


Fig. 47.8 Ciclo de ativação dos receptores acoplados a proteínas G. GTP = guanosina trifosfato; GDP = guanosina difosfato.

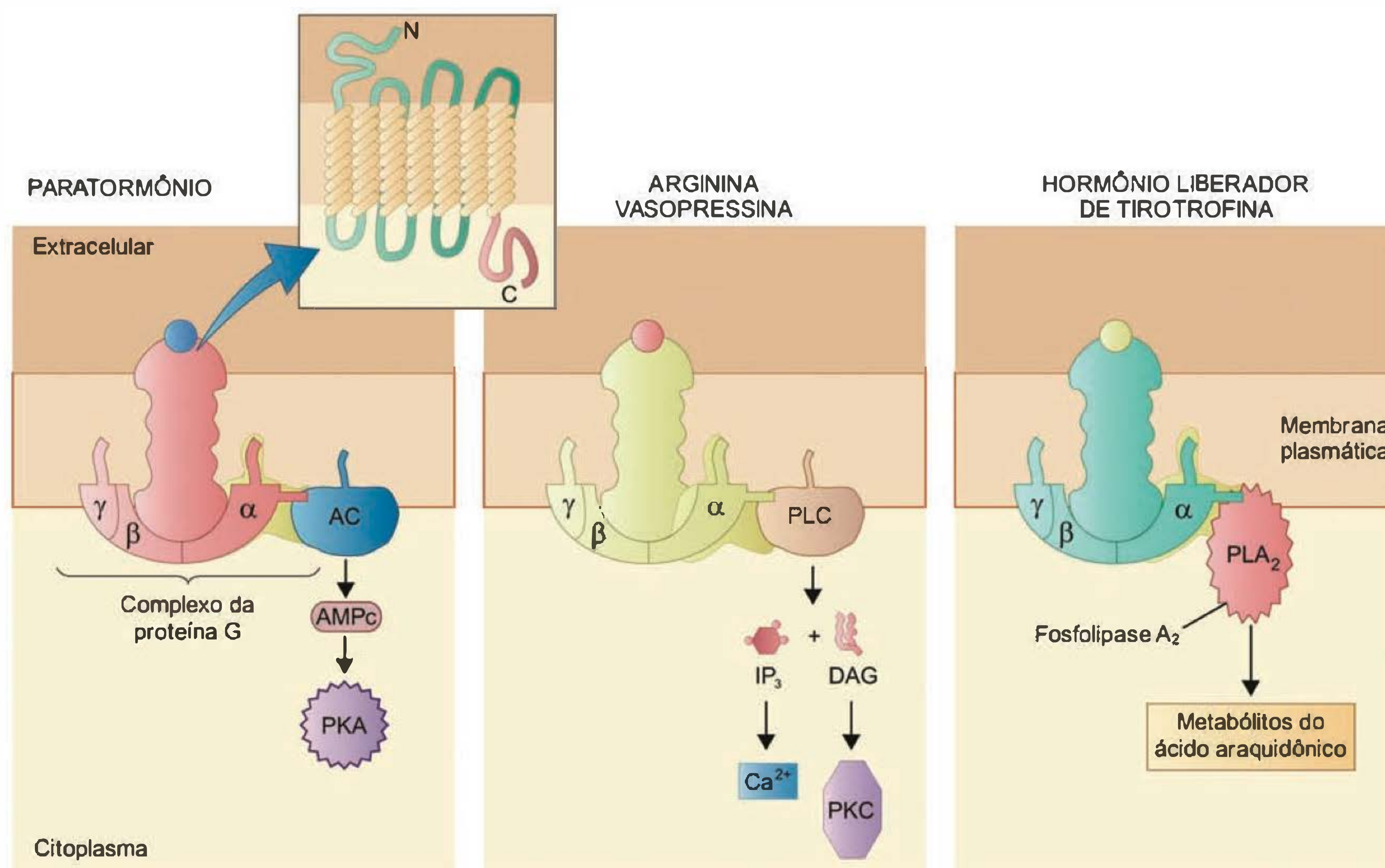


Fig. 47.9 Receptores acoplados à proteína G e às proteínas efetoras. AC = adenilato ciclase; PLC = fosfolipase C; PKA = proteína quinase A; PKC = proteína quinase C; PLA₂ = fosfolipase A₂. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 1014, fig. 46.4A, B, C.)

ificação de funções celulares. Exemplos de hormônios que agem por meio da ativação de proteína G α i são somatostatina, melatonina e adrenalina, através de seu receptor alfa-2-adrenérgico. Exemplos de hormônios que agem através da ativação de G α s são glucagon e adrenalina, através de seus receptores beta-adrenérgicos, LH.

A ativação é finalizada de duas maneiras: primeiro, há ação de **fosfodiesterases (PDEs)** que degradam o AMPc, e, segundo, proteínas serina/treonina fosfatases específicas podem desfosforilar as enzimas e proteínas previamente fosforiladas pela PKA.

Sistema fosfatidilinositol-diacilglicerol-inositol 1,4,5-trisfosfato (PIP-DAG-IP₃)

Este mesmo grupo de receptores de membrana pode iniciar outra cascata de eventos relacionados à ativação das proteínas G α q. Neste segundo conjunto de receptores, há ativação da proteína de membrana denominada **fosfolipase C (PLC)**, cuja ação resulta em clivagem de fosfatidilinositol-fosfato (PIP) de membrana, particularmente, o **fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂)**, resultando em duas moléculas sinalizadoras intracelulares: o inositol **1,4,5-trisfosfato (IP₃)** e o **diacilglicerol (DAG)**. O aumento de IP₃ resulta em liberação de Ca²⁺ a partir dos estoques intracelulares, desencadeada pela ligação do IP₃ ao receptor de superfície do RER. Como consequência, ocorre aumento da concentração de íons Ca²⁺ no meio intracelular. Com isto, há aumento da atividade das proteínas quinases depen-

do de Ca²⁺ (PKC) e conseqüente alteração da função celular. O DAG, por sua vez, ativa alostericamente a PKC, agindo em conjunto com o íon Ca²⁺. Um exemplo de hormônio que age por esta via é a vasopressina ou ADH.

O íon Ca²⁺ está envolvido na contração muscular, secreção de hormônios, polimerização de microtúbulos e ativação de várias enzimas. O Ca²⁺ está distribuído em diferentes compartimentos celulares e sua concentração é regulada por processos que agem de maneira sincronizada. No citossol, a concentração de cálcio livre em situação basal é extremamente baixa, menor do que 10⁻⁶ mol/L. O influxo e o efluxo de pequenas quantidades de Ca²⁺ induzem modificações rápidas e marcantes em sua concentração citoplasmática, podendo atingir até 10⁻³ mol/L. A concentração de cálcio volta ao valor basal por ação de transportadores e bombas de Ca²⁺ presentes na membrana celular, retornando-o a seus sítios de armazenamento intracelular ou transportando-o para o extracelular. Desta forma, a concentração de cálcio no citossol é mantida suficientemente baixa para que o Ca²⁺ possa funcionar como um segundo mensageiro.

Em geral, o cálcio ativa proteínas após a sua ligação a uma proteína específica citoplasmática denominada **calmodulina** que tem quatro sítios de ligação para o Ca²⁺. A calmodulina liga-se de maneira reversível a quatro íons cálcio. A ligação ao Ca²⁺ modifica a afinidade da calmodulina e o complexo cálcio-calmodulina une-se, então, a outras proteínas, modulando suas atividades (Figura 47.10). Por

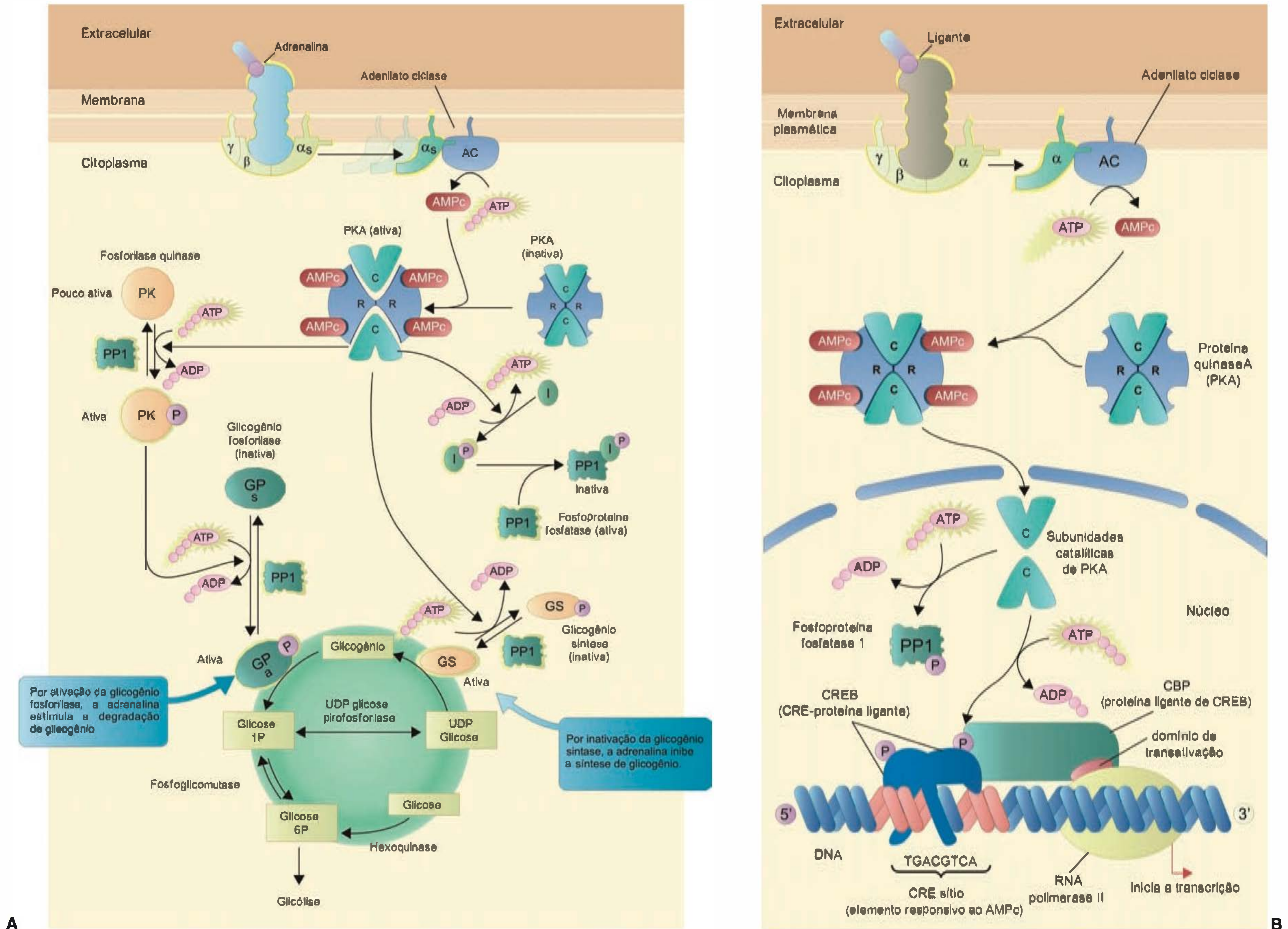


Fig. 47.10 (A) Mecanismo de regulação da degradação de glicogênio por adrenalina; (B) regulação da transcrição gênica por AMPc. UDP = uridina difosfato; AC = adenilato ciclase; CBP = proteína ligante de CREB; CRE = elemento responsivo ao AMPc; CREB = proteína ligante do elemento responsivo ao AMPc. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 99, fig. 4.7 e p. 134, fig. 5.14.)

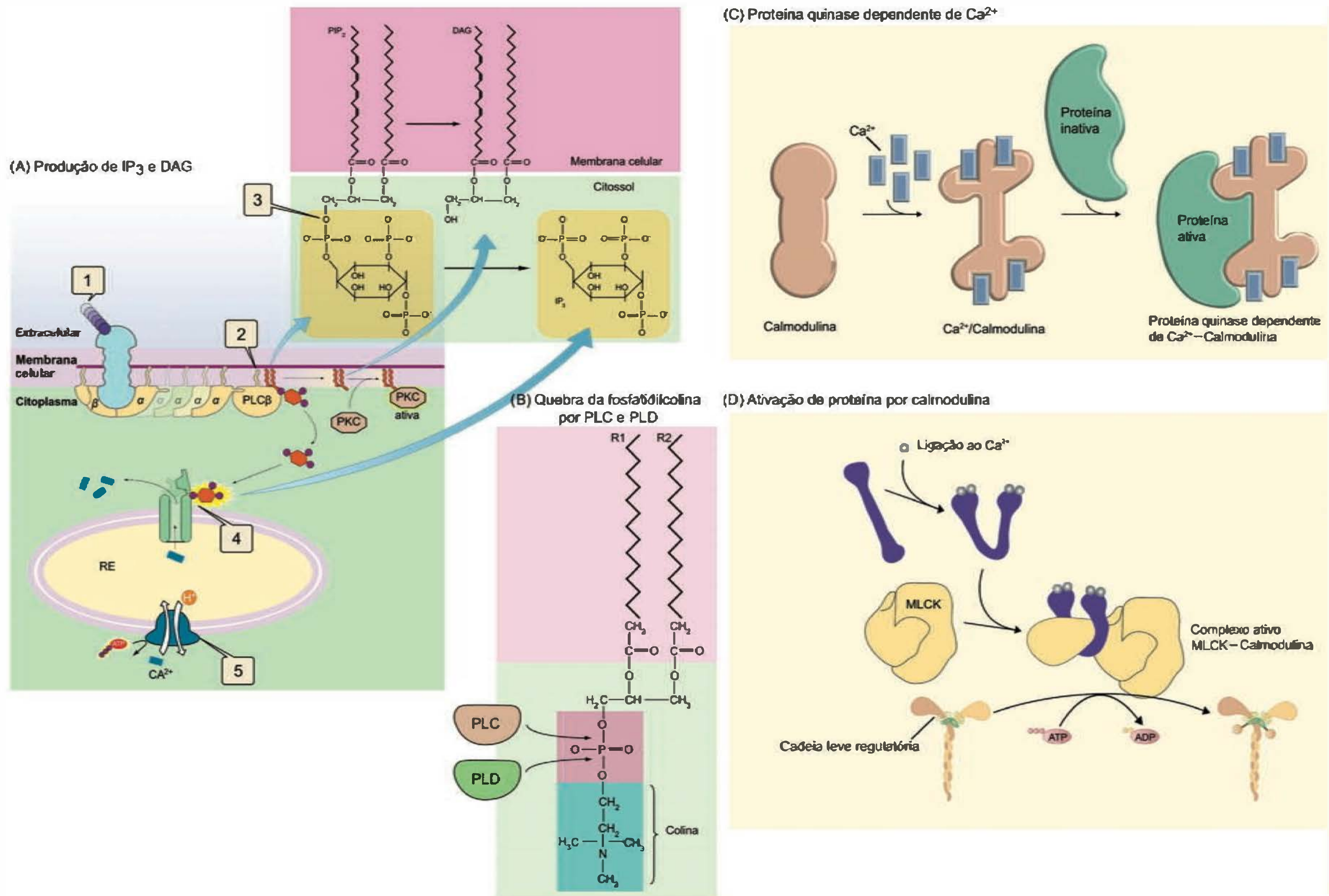


Fig. 47.11 Receptores acoplados à proteína G que ativam fosfolipase. **(A)** Produção de inositol trisfosfato (IP₃) e diacilgliceróis (DAG): (1) ligação do hormônio ao receptor; (2) ativação de PLC e hidrólise de PIP₂ a IP₃ e DAG; (3) PLC abre a região apolar. **(B)** Degradação da fosfatidilcolina por fosfolipase C (PLC) e D (PLD). **(C)** Ativação de proteína quinase por Ca²⁺. **(D)** Ativação de proteína por calmodulina. MLCK = quinase da cadeia leve da miosina; PKC = proteína quinase C; RE = retículo endoplasmático. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 101, 103, figs. 4.8A e C e 4.9.)

exemplo, a formação do complexo Ca^{2+} -calmodulina ativa a fosfodiesterase que degrada o AMPc.

Muitos dos efeitos da calmodulina são mediados por fosforilação de proteínas catalisada por proteínas quinases dependentes de Ca^{2+} -calmodulina. Tais quinases têm atividade serina e treonina quinase. Um exemplo de uma quinase dependente de Ca^{2+} -calmodulina é a MLCK, quinase da cadeia leve da miosina (*myosin light chain kinase*), responsável pela atividade contrátil das células musculares lisas.

Quando o íon cálcio volta aos valores intracelulares basais, a calmodulina libera os íons associados a ela e, posteriormente, o complexo Ca^{2+} -calmodulina se dissocia das proteínas a que estava unido, finalizando, assim, sua ativação.

O fosfatidilinositol é particularmente rico em um ácido graxo poliinsaturado de 20 carbonos, o **ácido araquidônico (AA)**. O ácido araquidônico, por sua vez, é precursor de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, denominados genericamente de eicosanóides. Estas substâncias difundem-se através das membranas plasmáticas e regulam diversas funções em outras células. Assim, a interação do receptor com o hormônio que induz a produção de DAG e IP_3 pode também desencadear a formação de derivados do AA.

Neste caso, a proteína G pode estar associada à ativação da **fosfolipase A₂ (PLA₂)** (Figura 47.9). Assim, a proteína G α ou G α é ativada pela ligação do hormônio ao

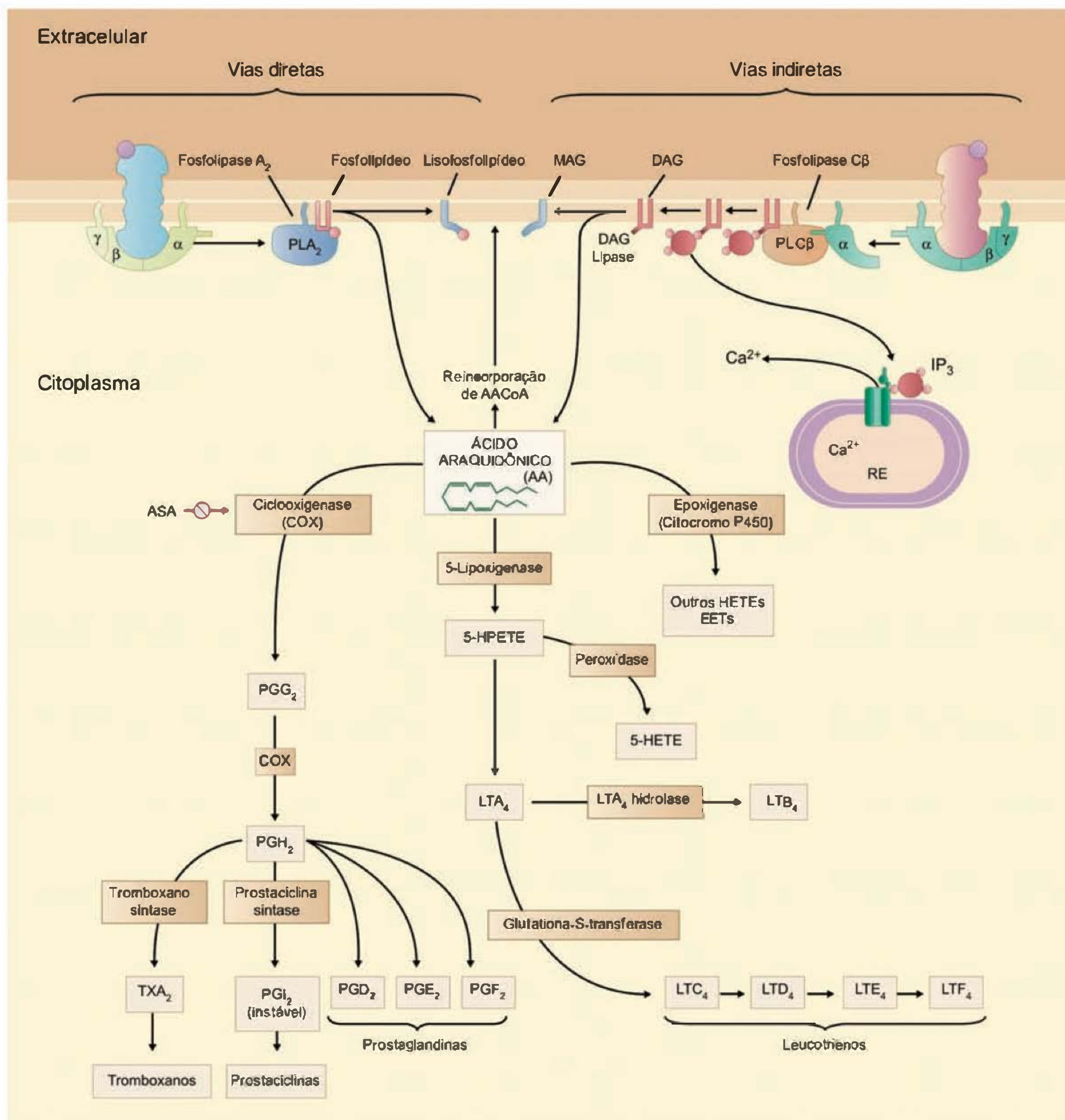


Fig. 47.12 Vias diretas e indiretas da síntese dos eicosanóides (tromboxanos, prostaglandinas, prostaciclina e leucotrienos), a partir da ativação de receptores acoplados à proteína G. PLA₂ = fosfolipase A₂; MAG = monoacilglicerol; DAG = diacilglicerol; HETE = ácido hidroxi-eicosatetraenóico; HPETE = ácido hidroperoxi-eicosatetraenóico; ASA = ácido acetilsalicílico; RE = retículo endoplasmático. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 105, fig. 4.11.)

receptor de membrana e esta ativará a PLA_2 induzindo-a a produzir ácido araquidônico (AA) e ácido lisofosfolípide. Uma vez que o AA é liberado da membrana, este pode difundir-se para fora da célula, ser reincorporado ao *pool* de fosfolípidos de membrana ou ser metabolizado. Os eicosanóides formados a partir do AA podem agir como segundos mensageiros, afetando a atividade de outras enzimas intracelulares e canais iônicos como também podem atuar como mediadores locais, exercendo efeitos parácrinos nas células vizinhas. O grande exemplo desta ação é na resposta inflamatória, mas também na ação da ocitocina, hormônio relacionado ao parto e que induz a síntese de prostaglandinas pelo músculo uterino (Figura 47.12).

Além da modulação da fosforilação de proteínas e enzimas, reorganização do citoesqueleto, transporte e outros fenômenos, a ligação de um hormônio a seu receptor de membrana pode regular a expressão gênica.

A interação do hormônio, receptor e efetor resultam em estimulação de uma proteína citoplasmática ou proteína associada ao receptor com atividade quinase como a PKA, PKC ou JAK (proteína tirosina quinase Janus). Estas quinases, a jusante, fosforilam proteínas reguladoras capazes de entrar no núcleo das células e se ligar a seqüências específicas do DNA de um gene a ser regulado. Tais seqüências são denominadas **elementos responsivos a hormônios** (HRE – *hormone responsive elements*) e são membros da família de seqüências de DNA denominados amplificadores. Esses elementos ligam-se a fatores transcricionais nucleares e modulam o ritmo geral da transcrição gênica. Esta modulação pode aumentar ou diminuir a transcrição de um gene, resultando em aumento ou diminuição das concentrações do mRNA e da proteína final. Hormônios peptídicos também podem regular a expressão gênica influenciando a tradução do mRNA, sua meia-vida ou estabilidade e o processamento e degradação da proteína.

O AMPc foi o segundo mensageiro identificado em primeiro lugar em resposta a hormônios peptídicos. **CREB** (*cAMP regulatory element binding*) é uma proteína de 341 aminoácidos que contém três regiões funcionais: (1) um domínio transativação com vários sítios potenciais de fosforilação; (2) um domínio ligante ao DNA com conteúdo grande de aminoácidos básicos; e (3) um domínio de dimerização constituído por zíper de leucinas. A fosforilação do CREB na posição Ser-133 pela proteína quinase dependente de AMPc (PKA) aumenta a transcrição dependente de CRE, independentemente dos efeitos na afinidade pelo DNA. O CREB fosforilado liga-se a duas proteínas nucleares que agem como pontes entre o CRE e a maquinaria transcricional. Estas proteínas são CREB-BP (proteína ligadora do CREB) e p300 (Figura 47.10B).

Outro fator transcricional envolvido na regulação gênica por hormônios peptídicos é a proteína-1 ativadora (AP-1). AP-1 pode interagir com uma seqüência de genes regulados pela proteína quinase dependente de Ca^{2+} (PKC). Esta seqüência é semelhante ao CRE. Os principais constituintes de AP-1 são os produtos dos proto-oncogenes *c-jun* e *c-fos* e as proteínas c-Jun e c-Fos. Assim, hormônios que estimulam a PKC afetam a expressão gênica indiretamente pela fosforilação e ativação conseqüente de algumas proteínas, de maneira análoga à regulação via CREB pela PKA.

RECEPTORES CATALÍTICOS

Outra superfamília de receptores de membrana são aqueles que têm atividade enzimática intrínseca. Nesta classificação há cinco famílias de proteínas distintas: **receptores guanilato ciclase**, **receptores serina/treonina quinase**, **receptores tirosina quinase**, **receptores associados à tirosina quinase** e **receptores tirosina fosfatases** (Figura 47.13).

Receptor guanilato ciclase

A ativação deste receptor resulta em conversão, no citoplasma, de GMPc a partir de trifosfato de guanosina (GTP). Por sua vez, o GMPc pode ativar proteínas quinases dependentes de GMPc (PKG), fosfatases e canais iônicos. As PKGs têm atividade serina e treonina quinase. Os receptores para o fator natriurético atrial (ANP – *atrial natriuretic peptide*) fazem parte desta família. Os ANPs são uma família de peptídeos relacionados, com aproximadamente 28 aminoácidos, liberados pelos miócitos atriais em resposta ao estiramento. Possuem dois efeitos principais: (1) promovem vasodilatação e (2) aumentam a natriurese, excreção urinária de íons Na^+ . Ambas as atividades contribuem para reduzir a pressão arterial e o volume de sangue circulante efetivo.

Receptores com atividade serina/treonina quinase

Estes receptores medeiam a ação de alguns fatores de crescimento como os fatores de transformação e crescimento beta (TGF-beta). A família de proteínas que inclui o TGF-beta é constituída por um grupo de citocinas, incluindo cinco tipos de TGF-beta, o hormônio antimülleriano (AMH), inhibinas, ativinas, proteínas morfogenéticas ósseas (BMP) e outras glicoproteínas. Esses hormônios estão relacionados ao crescimento e diferenciação celulares.

Os receptores para TGF-beta e fatores relacionados são glicoproteínas com uma passagem única pela membrana. Há dois tipos de receptores que precisam interagir para a transmissão do seu sinal para o interior da célula-alvo. Estes dois tipos são denominados tipo I e tipo II. A ligação do primeiro mensageiro (hormônio) se dá na isoforma I que induz associação com a isoforma II. O resultado dessas associações é a formação de uma estrutura ternária altamente estável. Essa nova organização resulta em fosforilação da isoforma I que implementa a capacidade quinase do receptor e fosforila, subseqüentemente, proteínas citoplasmáticas. Os substratos mais bem caracterizados deste receptor são as proteínas denominadas SMADs, que constituem uma família de fatores transcricionais. Uma vez fosforiladas as SMADs translocam para o núcleo e contribuem para a formação dos complexos transcricionais.

Receptores com atividade tirosina quinase

Todos os receptores com atividade tirosina quinase identificados até hoje se autofosforilam, além de fosforilarem outras proteínas citoplasmáticas. Nesta classe estão os receptores para insulina, fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento de neurônios (NGF).

Os receptores de insulina e de IGF-I são constituídos de duas subunidades alfa extracelulares e duas subunidades beta de localização transmembrana. As subunidades estão unidas por pontes dissulfeto, apresentando disposição alfa-beta-beta-alfa. A ligação do hormônio se dá na região extracelular, portanto, na subunidade alfa. Apesar de haver duas subunidades alfa e, conseqüentemente, dois sítios potenciais de ligação ao hormônio, somente uma molécula do ligante se associa ao receptor. Este fenômeno é chamado de **cooperativismo negativo**, ou seja, a ligação de uma molécula do ligante diminui a afinidade deste receptor para a ligação de uma nova molécula. Uma vez tendo ocorrido a ligação, há uma mudança conformacional, provavelmente por modificações alostéricas entre as duas subunidades alfa e beta. O resultado inicial é a autofosforilação da subunidade beta. Uma vez fosforilada, a subunidade beta é capaz de fosforilar proteínas citoplasmáticas específicas. Dos substratos endógenos do IR há uma família de proteínas que apresentam alguma homologia e são denominadas IRS (*insulin receptor substrate* – IRS-1, IRS-2, IRS-3, IRS-4). Uma vez fosforilados, os substratos funcionam como ancoradouro para proteínas sinalizadoras adicionais.

Sinais relacionados à fosforilação em resíduos tirosina são transmitidos na forma de cascatas. Essas fosfotirosinas ligam-se a diferentes proteínas citoplasmáticas que apresentam, em comum, domínios denominados SH2 e SH3. Esses nomes são abreviações de domínios 2 e 3 homólogos à proteína Src, que foi inicialmente identificada em um fator transcricional, o oncogene src. Esses domínios SH2 e SH3 são modulares e estão relacionados à localização subcelular de proteínas. Proteínas que contêm domínios SH2 ou SH3 incluem fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K),

PLC gama, proteína 2 ligadora do receptor de fator de crescimento (GRB2).

Receptores associados a proteínas com atividade tirosina quinase

Receptores para o hormônio de crescimento (GH) e para a prolactina (PRL) ativam proteínas com atividade tirosina quinase. Entretanto, esses receptores não têm atividade enzimática intrínseca. Várias citocinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6) e fatores de crescimento (LIF, GM-CSF e EPO) que regulam a proliferação celular e a diferenciação também agem por membros desta mesma família de receptores.

Esses receptores são constituídos por subunidades que formam homodímeros, heterodímeros ou heterotrímeros. Para GH e PRL são formados heterodímeros (subunidades alfa e beta). A ligação do hormônio ao receptor resulta em dimerização e ativação da proteína quinase associada não covalentemente à subunidade beta. Uma vez ativada, a proteína tirosina quinase se autofosforila e fosforila o próprio receptor em resíduos tirosina.

A proteína tirosina quinase associada aos receptores de GH e PRL pertence à família das proteínas Janus (JAK-1, JAK-2, JAK-3 e Tyk2). A proteína JAK2 ativada fosforila em resíduos tirosina o domínio citoplasmático do receptor, criando, desta maneira, um sítio que é reconhecido por proteínas intracelulares sinalizadoras que contêm domínios SH2. Membros da família de moléculas sinalizadoras denominada STAT (*signal transducers and activators of transcription*) são fatores de transição que apresentam domínios SH2 que se associam a receptores fosforilados e são subsequentemente fosforilados pela proteína JAK (Figura 47.13).

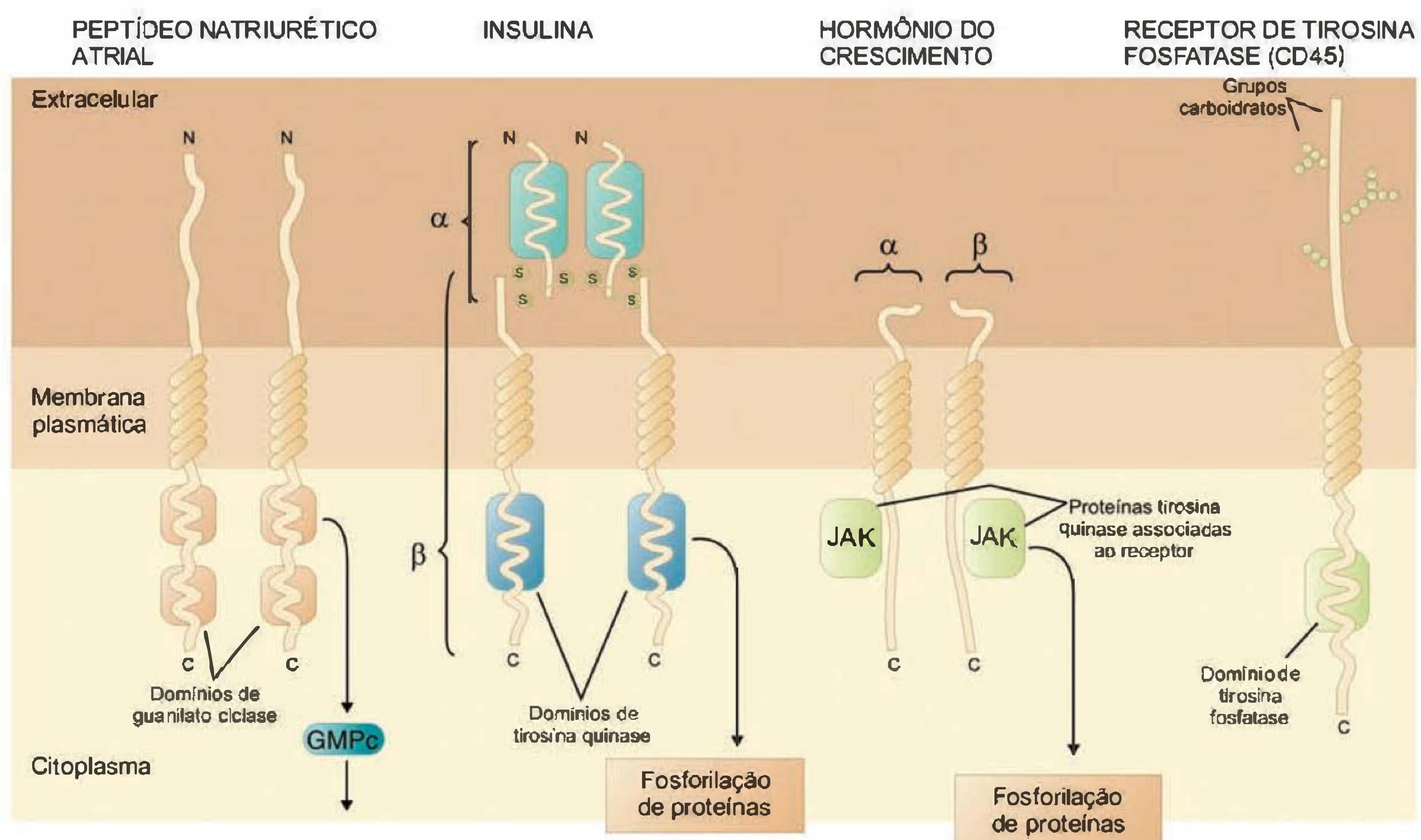


Fig. 47.13 Receptores hormonais com atividade enzimática: por fosforilação ou por desfosforilação de proteínas. JAK = janus quinase. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 109 e 1014, figs. 4.12A, 4.12E, 46.4E e 46.4F.)

Quando fosforilado, o STAT associa-se a outro STAT formando dímeros (homo ou hetero) que translocam para o núcleo. No núcleo, esses complexos agem facilitando a transcrição de genes específicos de resposta rápida, tais como os elementos da resposta inflamatória aguda.

A atenuação dessa cascata denominada JAK-STAT envolve a produção de inibidores que suprimem a fosforilação em tirosina e ativação dos STATs denominados SOCS (*suppressor of cytokine signaling*). Proteínas SOCS reconhecem o receptor de citocina ou a proteína JAK associada e atenuam a transmissão do sinal gerado diretamente e pela indução da degradação do complexo hormônio-receptor-JAK.

HORMÔNIOS ESTERÓIDES

Os hormônios esteróides penetram nas células-alvo por difusão simples através da membrana celular (Figura 47.14). Uma vez no interior das células estes hormônios ligam-se a receptores de alta afinidade ($[K_d] \sim 1 \text{ mM}$)

localizados no citossol ou no núcleo. A mudança conformacional do receptor induzida pela ligação ao seu hormônio torna-o ativo. O complexo ativado hormônio-receptor liga-se com alta afinidade a seqüências de DNA. Essas regiões de ligação no DNA são conhecidas como elementos responsivos a hormônios ou elementos responsivos a esteróides (HRE) e estão localizadas nos genes regulados por esses esteróides. A finalização da regulação gênica pelo complexo hormônio-receptor não é tão bem conhecida quanto o início do sinal. O receptor deve ser modificado de tal modo a permitir a dissociação entre o hormônio e o DNA.

Os receptores de hormônios esteróides são fosfoproteínas monoméricas com peso molecular entre 80 e 100 kDa e são também chamados de receptores nucleares. Os receptores nucleares dimerizam-se ao se ligarem aos sítios no DNA. A dimerização tem papel essencial na regulação da transcrição. A família de receptores nucleares contém pelo menos 32 genes e foi dividida em duas subfamílias, conforme a homologia estrutural. Uma subfamília consiste

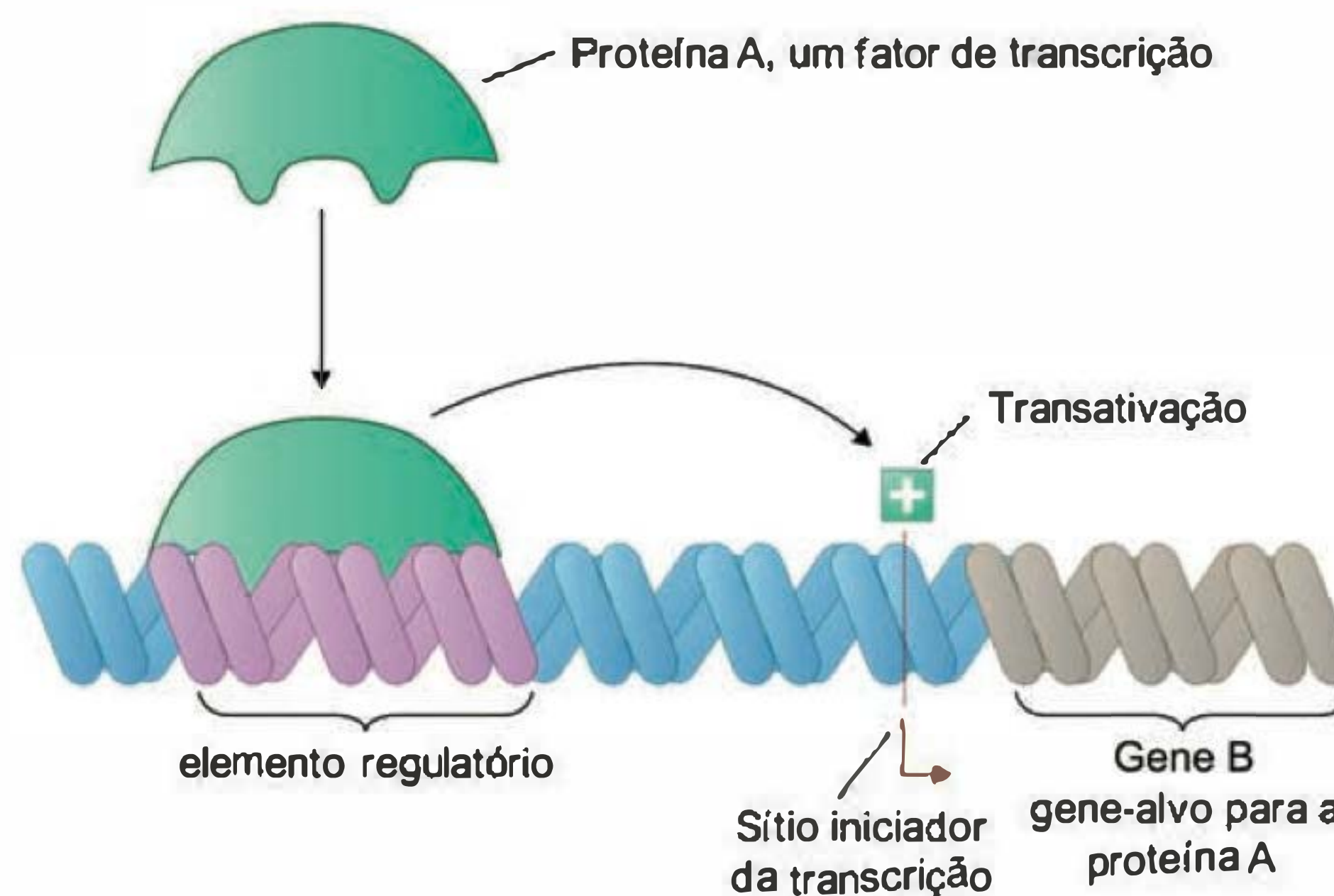
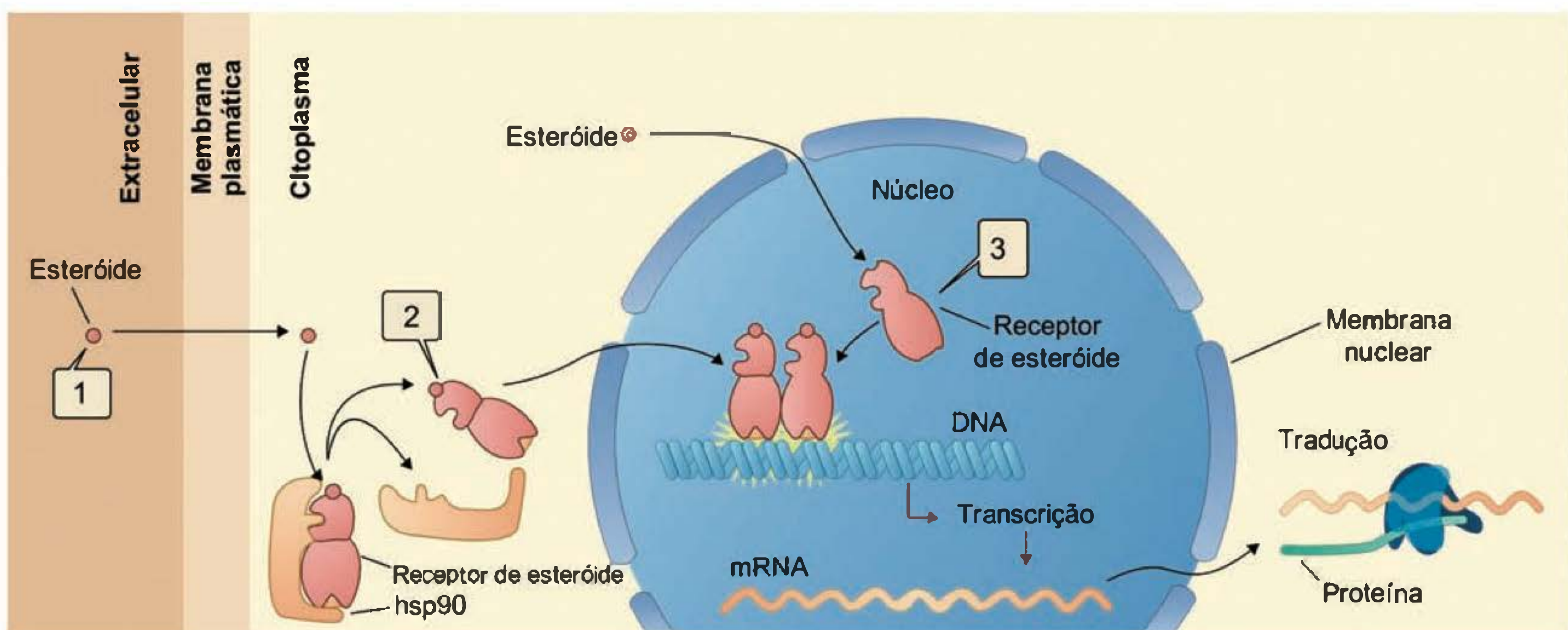


Fig. 47.14 Mecanismo de ação dos hormônios esteróides por regulação da transcrição. (1) O esteróide difunde-se para o interior da célula; (2) o esteróide liga-se ao receptor no citossol; (3) o esteróide liga-se ao receptor nuclear. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 118 e 1019, figs. 5.2 e 46.7.)

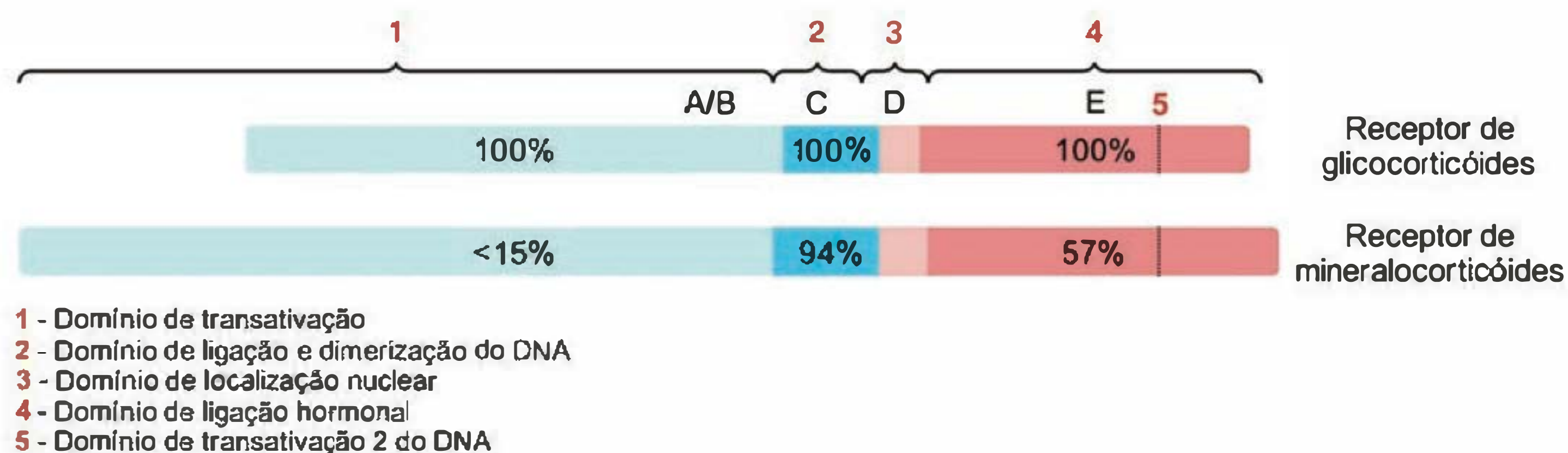


Fig. 47.15 Homologia entre os receptores dos hormônios esteróides do córtex adrenal.

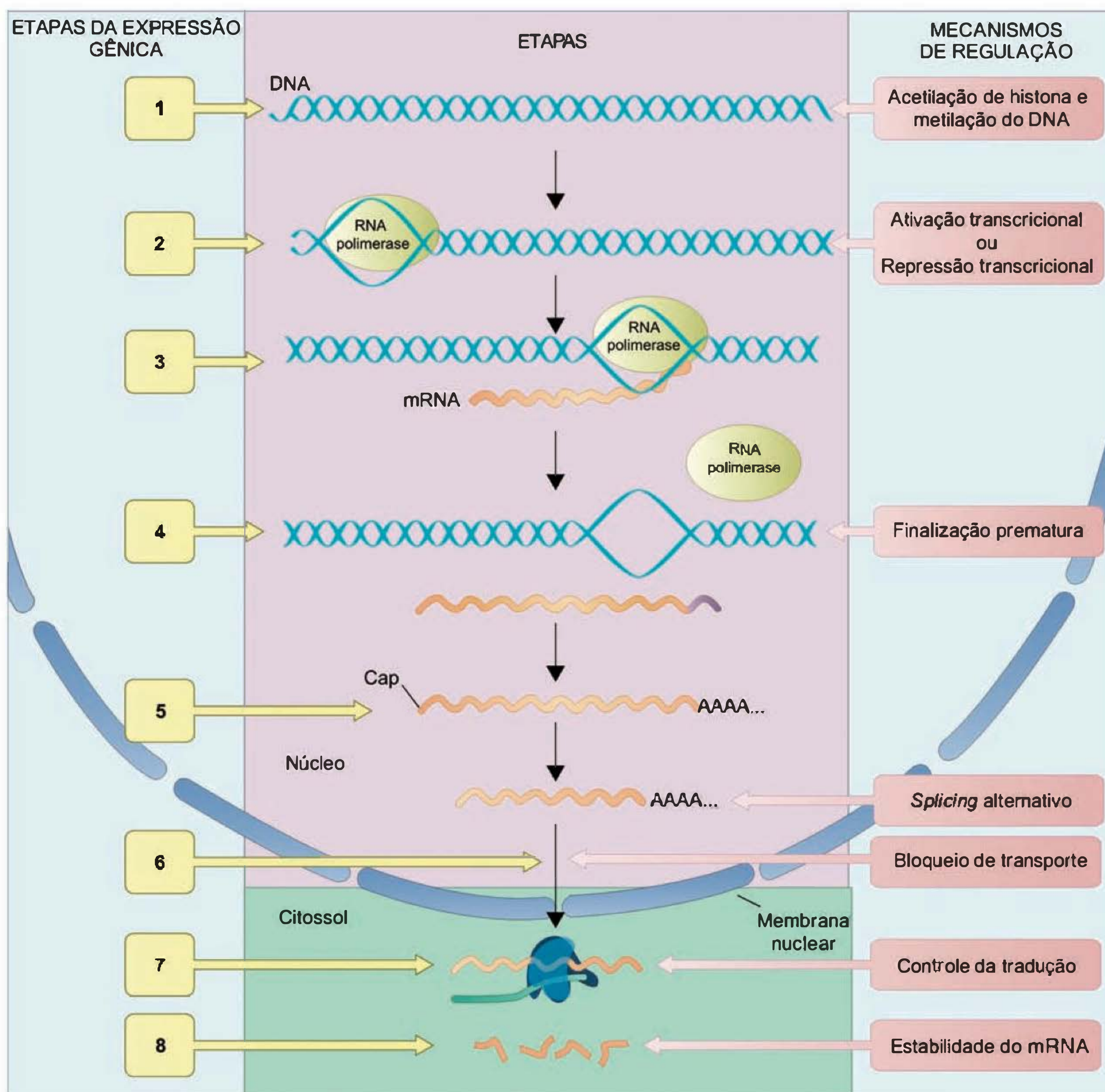


Fig. 47.16 Etapas da síntese dos hormônios protéicos. (1) Alteração da estrutura da cromatina; (2) iniciação da transcrição; (3) alongamento do transcrito; (4) término da transcrição; (5) processamento de RNA: (a) capping; (b) clivagem; (c) poliadenização; (d) splicing; (6) transporte núcleo-citoplasmático; (7) tradução; (8) degradação do mRNA. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.ª Ed. 2003, Elsevier Science, p. 117, fig. 5.1.)

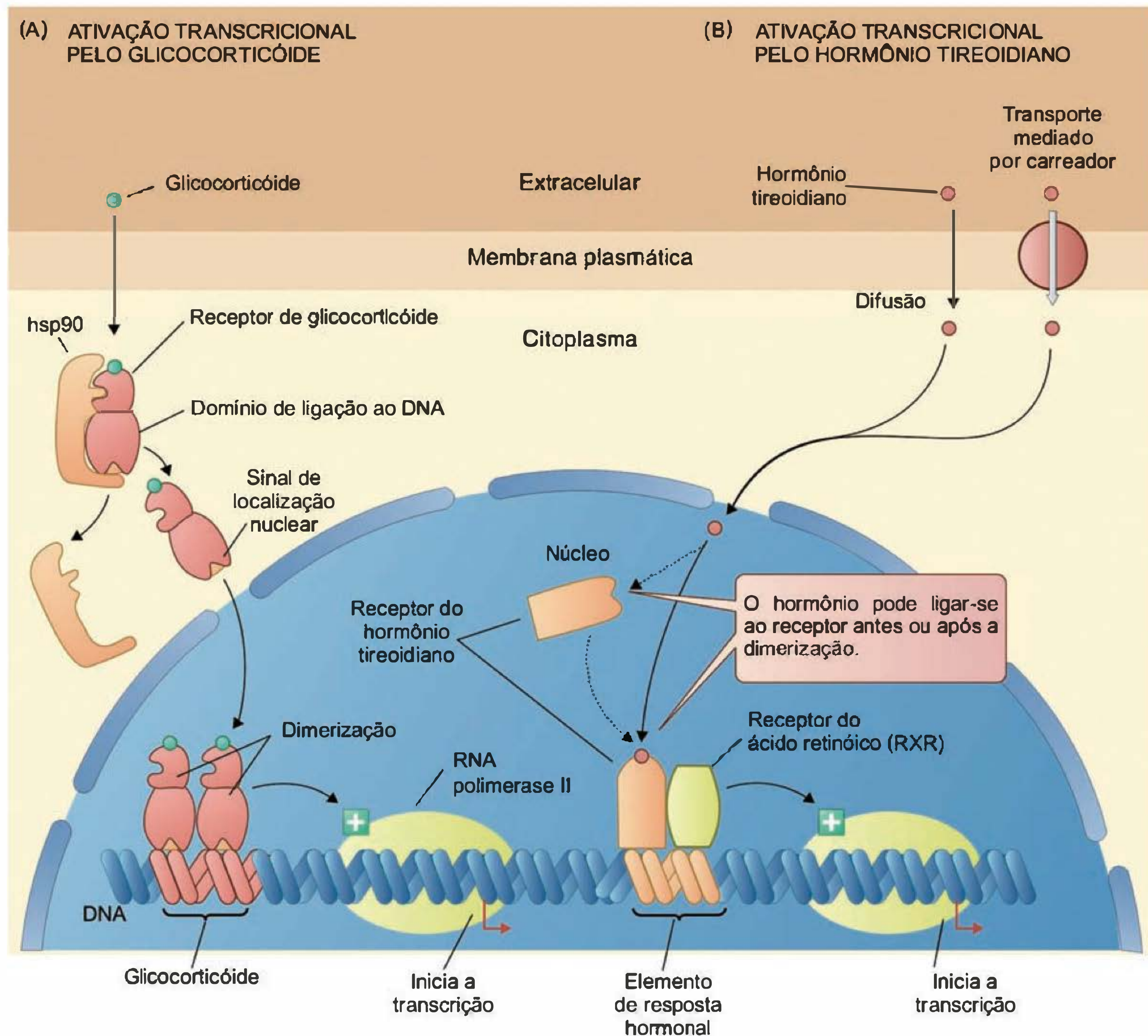


Fig. 47.17 Particularidades entre (A) ação intracelular dos glicocorticóides e (B) do hormônio tireoidiano. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 132, fig. 5.13.)

em receptores para o ácido retinóico, hormônios tireoidianos e vitamina D. Estes receptores agem como heterodímeros. O outro grupo funciona como homodímeros e inclui receptores para os hormônios esteróides (glicocorticóides, mineralocorticóides, hormônios sexuais). Cada elemento responsivo (HRE) é identificado com uma sequência de nucleotídeos de consenso ou uma região reguladora de DNA na qual a sequência de nucleotídeos é preservada nos diferentes tipos celulares.

O local de início da transcrição tem, em sua proximidade, uma sequência de nucleotídeos rica em adenina e timina, denominada *TATA box*, e a montante a esta região estão localizados um ou mais dos HREs. Os receptores nucleares ativados reconhecem os HREs. Assim, uma sequência específica de consenso será um sítio responsivo ao glicocorticoide se tal HRE estiver em uma célula com receptor de glicocorticoide. A mesma sequência de consenso pode ser reconhecida por um receptor de progesterona ativado em uma célula da glândula mamária ou em uma célula tubular renal por receptor de mineralocorticoide ativado.

A especificidade, portanto, depende da expressão do receptor nuclear em determinada célula, não simplesmente da sequência de consenso. Por exemplo, a aldosterona, um mineralocorticoide, regula a reabsorção de íons Na^+ pelos túbulos renais com grande especificidade. Entretanto, concentrações muito elevadas de progesterona, como durante a gravidez, podem, de maneira semelhante à aldosterona, promover a reabsorção deste íon.

A localização intracelular dos receptores inativos, ou seja, não ocupados pelo hormônio, varia. Para os glicocorticóides e mineralocorticóides, os receptores estão no citoplasma. Os receptores para estrógenos e progesterona estão localizados no núcleo e aqueles para hormônio tireoidiano e ácido retinóico estão ligados ao DNA nuclear.

Os receptores de localização citoplasmática estão complexados com proteínas (chaperonas ou *heat shock proteins* – HSPs). A ligação com o hormônio induz mudança conformacional neste receptor que causa dissociação da proteína e permite a translocação do complexo hormônio-receptor do citoplasma para o núcleo.

Os receptores nucleares conhecidos contêm seis domínios funcionais distintos (denominados de A a F, no sentido do terminal amino ao terminal carboxila) (Figura 47.15). A mudança conformacional resultante da ligação do hormônio e do receptor induz mudança conformacional do DNA e este processo é denominado **transativação**. As regiões A e B são muito diferentes entre os receptores intracelulares e contêm o primeiro dos dois domínios de transativação. Por outro lado, a região C é responsável pela ligação ao DNA e apresenta grande homologia entre os diferentes receptores intracelulares. A transativação inicia a **transcrição**, ou seja, a síntese de RNA a partir do DNA. A síntese de uma proteína a partir do mRNA é denominada **tradução**. Assim, o processo completo, desde o DNA no núcleo até a proteína no citoplasma, constitui a **expressão gênica**.

Resumidamente, a expressão gênica envolve oito passos: (1) alteração da estrutura da cromatina; (2) início da transcrição; (3) alongamento do transcrito; (4) finalização da transcrição; (5) processamento do RNA; (6) transporte do mRNA para o citoplasma; (7) tradução do mRNA nos ribossomos em proteínas; e (8) degradação do mRNA por ação de endonucleases e exonucleases (Figura 47.16).

A concentração dos receptores nucleares é modulada por vários fatores. Em tecidos responsivos aos hormônios esteróides, há redução acentuada do número de receptores presentes no citossol imediatamente após exposição do tecido a drogas miméticas denominadas agonistas. Esta redução deve-se à translocação do complexo receptor-agonista para o núcleo. Além disso, alguns esteróides reduzem a síntese

de seus próprios receptores. Por exemplo, a progesterona reduz a síntese do seu receptor na parede uterina, resultando em um mecanismo de retroalimentação negativa.

Outros fatores que afetam a concentração de receptores nucleares incluem o estado de diferenciação do tecido-alvo, a presença de outros hormônios que podem afetar a síntese de receptores nucleares e, por fim, a ocorrência de estímulo prévio com o hormônio.

Os hormônios tireoidianos (HT) T_3 e T_4 entram nas células-alvo e se ligam a receptores nucleares semelhantes aos dos hormônios esteróides (Figura 47.14). T_3 tem maior afinidade do que T_4 para o receptor de hormônios tireoidianos. Apesar de T_3 representar menos de 5% dos hormônios tireoidianos circulantes, é o principal efetor desses.

Os receptores para HT estão presentes em vários tecidos, incluindo coração, músculo liso vascular, músculo esquelético, fígado, rim, pele e sistema nervoso central. Por esta razão, alterações envolvendo hiperfunção ou hipofunção tireoidiana apresentam uma miríade de sintomas refletindo o envolvimento de múltiplos sistemas.

LEITURA ADICIONAL

1. Boron W, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. Elsevier Saunders, 2005.
2. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic & Clinical Endocrinology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 7th ed., 2004.
3. Wilson, Foster, Kronenberg, Larsen. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, 9th ed., 1998.

HIPOTÁLAMO E HIPÓFISE

*José Antunes Rodrigues
Lucila Leico Kagohara Elias*

Hipotálamo**Hipófise**

Efeitos da gestação sobre a hipófise

Haste hipofisária ou infundíbulo

Eminência mediana

Vascularização do hipotálamo e da hipófise

Fisiologia do eixo hipotálamo-hipofisário**Homeostase hidrossalina****Fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal**

Liberação do GnRH

Influência da luz sobre a secreção de gonadotrofinas:
pineal e melatonina

Processo puberal

Diferenciação sexual do hipotálamo**Prolactina**

Flutuações na secreção de PRL durante a lactação

Regulação da secreção de PRL

Regulação neuroendócrina da secreção de hormônios tireoidianos**Regulação neuroendócrina da secreção de hormônio de crescimento****Regulação neuroendócrina do eixo****hipotálamo-hipófise-adrenal**

Ritmo circadiano

Estresse

Interação com o sistema imune

Eixo hipotálamo-neuro-hipofisário

Hormônio antidiurético (vasopressina)

Controle osmótico da secreção da vasopressina

Controle da liberação de vasopressina por
alterações de volume sanguíneo

Ocitocina

HIPOTÁLAMO

O **hipotálamo**, apesar de constituir menos de 1% do volume cerebral, é um centro de integração de funções que visam a manter a homeostase do organismo animal.

Homeostase é a manutenção das propriedades físico-químicas e metabólicas do meio interno. Não existe função no organismo que, direta ou indiretamente, não seja controlada pelo hipotálamo (Figura 48.1). A região tuberal do hipotálamo contém neurônios que secretam substâncias (neuro-hormônios) que, via sistema porta-hipotálamo-hipofisário, modificam a síntese e a secreção dos hormônios da adeno-hipófise. Controla também as funções neuro-hipofisárias, principalmente por meio da liberação de ocitocina e vasopressina, hormônios produzidos nos núcleos paraventriculares (NPV) e supra-ópticos (NSO), relacionados com homeostase hidroeletrolítica, gravidez, parto e lactação.

HIPÓFISE

A **hipófise** localiza-se no interior da sela túrcica, no osso esfenóide na base do crânio, sendo conectada com o hipotálamo pela haste hipofisária, que passa por um hiato presente no diafragma selar, uma prega de dura-máter situada entre os processos clinóides (Figuras 48.2 e 48.3).

No ser humano, a hipófise é dividida em dois lobos, o lobo anterior ou adeno-hipófise (constituindo 80% do volume total da glândula) e o lobo posterior ou neuro-hipófise, com origens embriológicas distintas. Histologicamente, a adeno-hipófise está constituída por células epiteliais poligonais classificadas em três grupos principais: (1) acidófilas (30 a 50%); (2) basófilas (5 a 15%); e (3) cromóforas (40 a 50%). As proporções individuais destas células variam com a espécie e, também, com o seu estado funcional (fases do ciclo estral, menstrual, pós-castração, gravidez etc.).

As **células acidófilas** secretam prolactina e hormônio de crescimento que são hormônios protéicos; as **basófilas** secretam os hormônios glicoprotéicos: hormônios gonadotróficos (LH e FSH) e hormônio tireotrófico (TSH). O LH, o FSH e o TSH possuem duas cadeias peptídicas: alfa, comum a esses hormônios, e beta, que confere a especificidade hormonal. Na hipófise anterior as células cromófo-

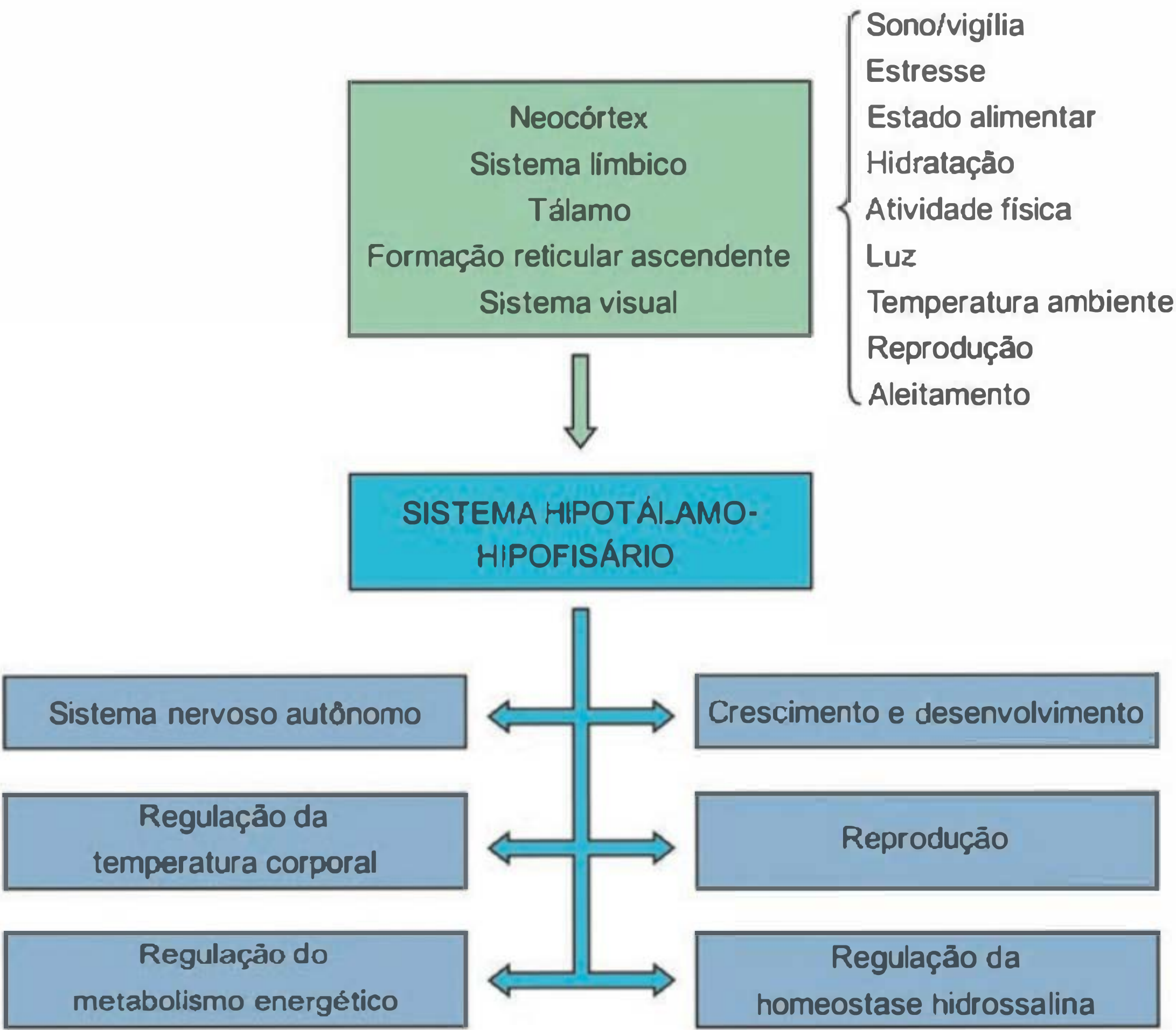


Fig. 48.1 Representação esquemática das funções controladas pelo sistema hipotálamo-hipofisário.

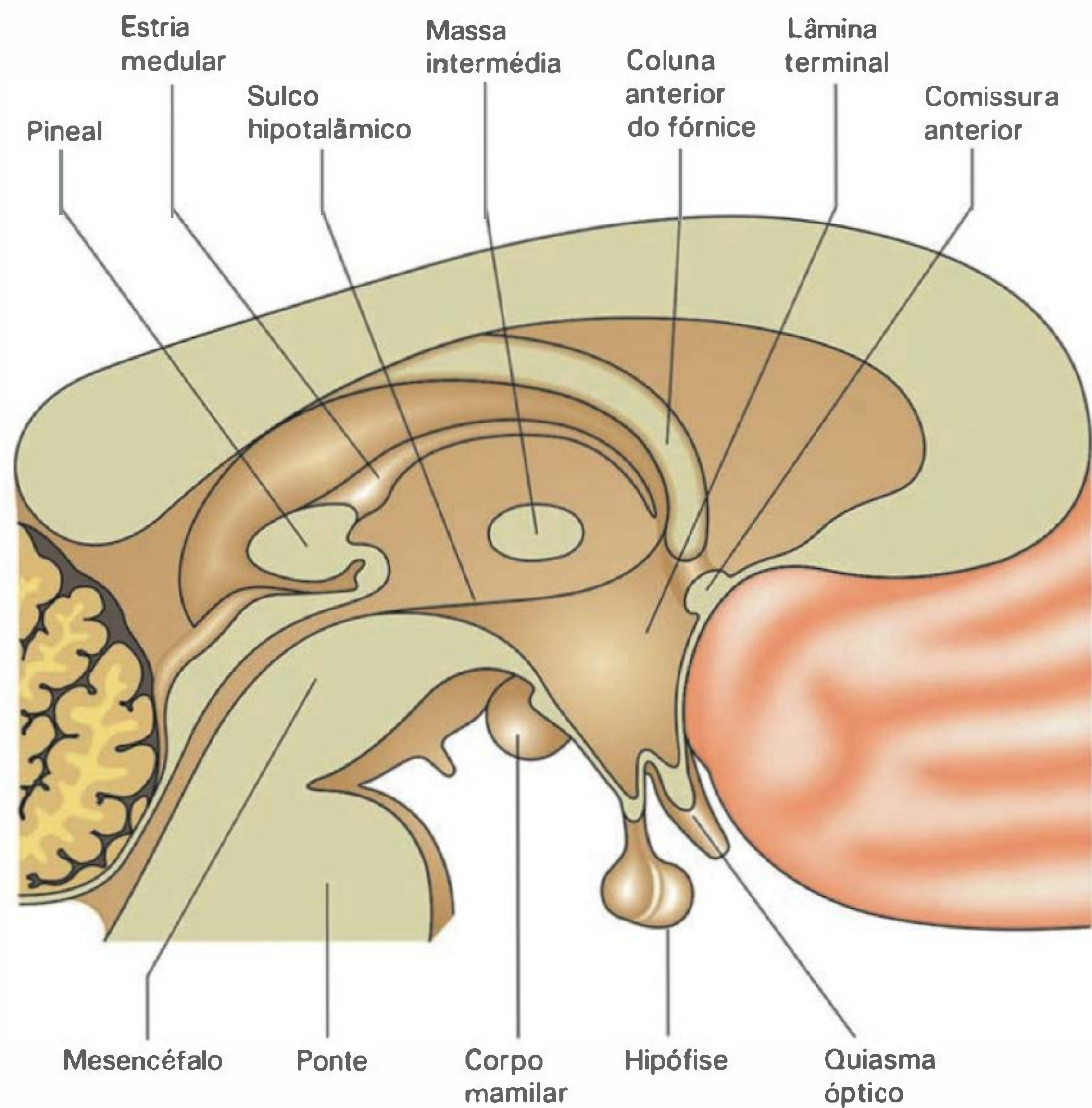


Fig. 48.2 Sistema hipotálamo-hipofisário.

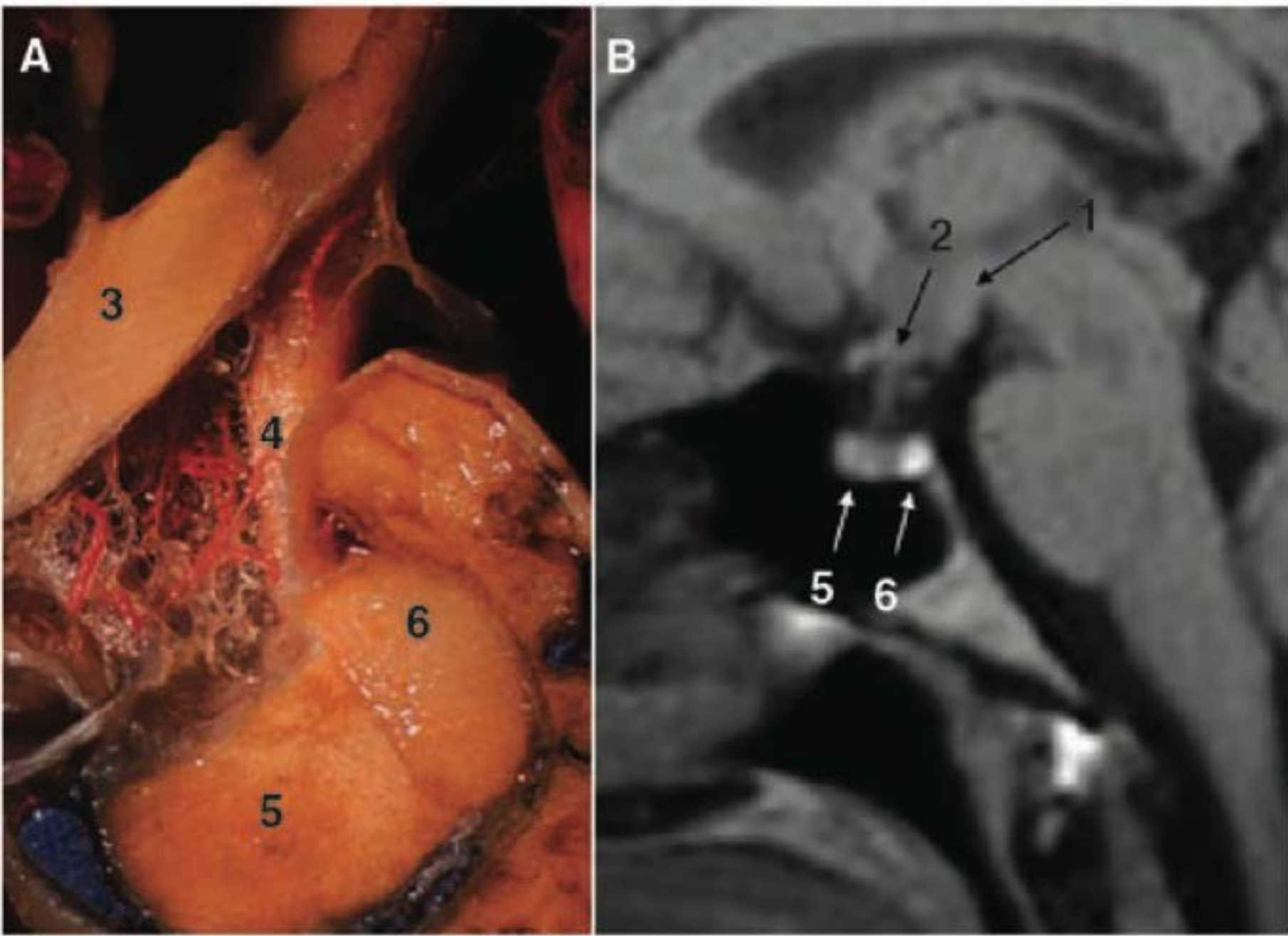


Fig. 48.3 Anatomia normal (A) e ressonância magnética (B) da região hipotálamo-hipofisária. 1; corpo mamilar; 2; recesso infundibular e túber cinéreo; 3; quiasma óptico; 4; haste hipofisária; 5; adeno-hipófise; e 6; neuro-hipófise. Comparando-se a adeno e a neuro-hipófise em (A) e (B), nota-se a imagem brilhante, hiperintensa da neuro-hipófise observada na imagem vista na ressonância magnética. (Modificado de Santos AC, Elias Jr. J. Avaliação radiológica da hipófise e hipotálamo. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Castro M, Elias LK (eds.). *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.)

bas sintetizam o ACTH a partir da pró-opiomelanocortina (POMC). Esta, uma vez clivada, dá origem ao ACTH e à β -endorfina. No lobo intermediário da hipófise a POMC dá origem ao α -MSH, ACTH (1-13) e CLIP (ACTH 18-39). Na Tabela 48.1 encontram-se listados os principais hormônios adeno-hipofisários, constituição com número de aminoácidos (aa), peso molecular, glândulas ou tecidos-alvo, bem como os seus principais efeitos.

Efeitos da gestação sobre a hipófise

A hipófise sofre grandes transformações estruturais e funcionais em resposta às modificações hormonais ou fisiológicas, como idade e gestação. Na gravidez, verifica-se aumento no seu peso de aproximadamente de 30% em função de substâncias produzidas pela placenta ou pelo próprio feto (principalmente estrógenos). O aumento do volume da hipófise se deve principalmente ao incremento no número de lactotrofos, que, em termos relativos, é de 15-20% no homem e na mulher nulípara, passando para 50% no final da gestação.

Haste hipofisária ou infundíbulo

O infundíbulo se estende do hipotálamo em direção à margem superior da hipófise, imediatamente posterior ao quiasma óptico, posiciona-se na linha média e tem tamanho constante. A haste hipofisária é composta de três porções: glandular (porção tuberal), vascular e neural. O componente vascular consiste em artérias que levam o suprimento sanguíneo pelo sistema porta-hipofisário até a hipófise. A porção neural da haste hipofisária, composta pelos tratos supra-óptico-hipofisário e paraventricular-hipofisário, é constituída por fibras não-mielinizadas.

Eminência mediana

A eminência mediana (EM) é a região onde a haste hipofisária se insere na base do hipotálamo, limitada ventralmente pela porção tuberal do lobo anterior da hipófise e cranialmente pelo terceiro ventrículo. A EM é constituída de três zonas: (1) endimária (mais interna); camada de células endimárias que revestem o assoalho do terceiro ventrículo cerebral; (2) paliçada interna ou camada fibrosa, atravessada pelo feixe supra-óptico-hipofisário em direção ao lobo neural; e (3) paliçada externa, onde as fibras oriundas do trato túbero-infundibular liberam seus neuro-hormônios no sistema porta.

Tabela 48.1 Hormônios hipofisários, número de aminoácidos, peso molecular, glândula-alvo e suas principais ações

	Hormônios Hipofisários				
	LH/FSH	TSH	PRL	GH	ACTH
Número de aminoácidos	204/210 aa	211 aa	199 aa	191 aa	39 aa
Peso molecular	28/33 kDa	32 kDa	23,5 kDa	20-22 kDa	4,5 kDa
Glândula-alvo	Ovário, testículo	Tireóide	Glândula mamária, gônadas	Fígado, osso	Adrenal
Efeitos	Síntese e secreção de testosterona, estradiol, progesterona Puberdade, ovulação, espermatogênese	Síntese e secreção de T ₃ e T ₄	Produção de leite; inibição do eixo gonadal	Produção de IGF-I, crescimento esquelético, contra-regulação das ações da insulina	Produção de glicocorticóide, aldosterona, andrógenos

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; FSH = hormônio folículo-estimulante; GH = hormônio do crescimento; LH = hormônio luteinizante; PRL = prolactina; TSH = hormônio estimulante da tireóide.

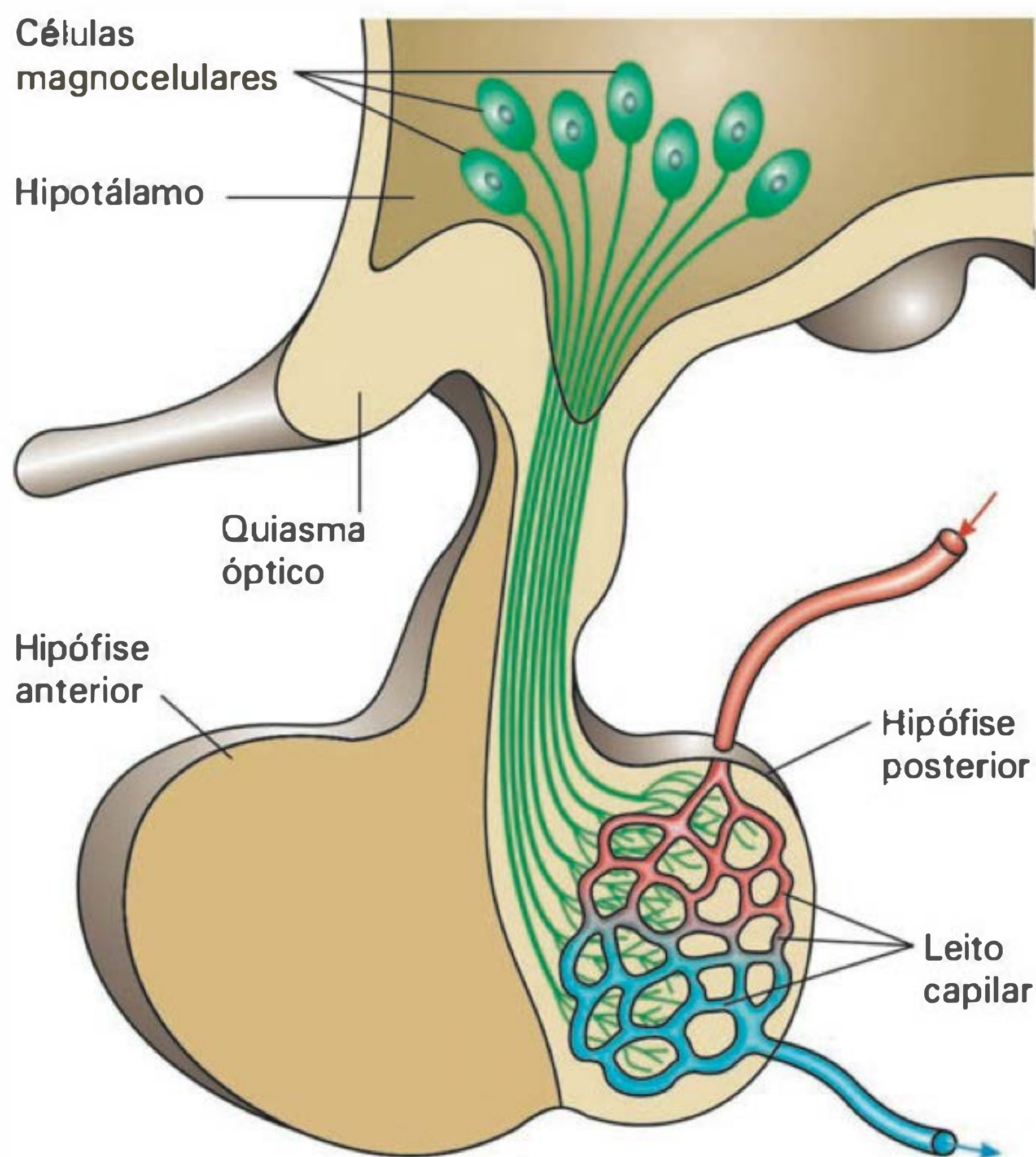


Fig. 48.4 Vascularização hipofisária.

Vascularização do hipotálamo e da hipófise

Na hipófise existe uma rica rede de anastomose vascular. A rede arterial hipofisária inferior, localizada na base da glândula, é formada pelas artérias hipofisárias inferiores, artéria da cápsula e artéria do seio cavernoso inferior. Em torno da haste hipofisária também encontramos um plexo arterial chamado de anastomose circum-infundibular, formado pelas artérias hipofisárias superior, infundibular e pré-quiasmática, que se comunicam com as respectivas colaterais.

Na eminência mediana e na haste hipofisária o sistema arterial dá origem a uma rede capilar (capilares sinusóides) que entra em contato íntimo com as terminações nervosas, formando, a seguir, os vasos porta longos (em número de 5 a 7) que trafegam ao longo da superfície da haste hipofisária, conduzindo o sangue para a adeno-hipófise. Os vasos porta longos atingem a intimidade da hipófise anterior, onde formam a rede capilar secundária, local onde são liberados os hormônios hipofisiotróficos, isto é, hormônios hipotalâmicos que atuam sobre a hipófise anterior (Figura 48.4).

FISIOLOGIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO

As **fibras hipotalâmicas** que liberam os seus produtos de secreção na EM constituem o eixo principal de informação para a hipófise. Além dos neurotransmissores classicamente conhecidos, como acetilcolina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato, há uma variedade de peptídeos

produzidos em larga escala, por diversos núcleos hipotalâmicos (neurônios peptidérgicos). Outrora conhecidos como **fatores de liberação ou de inibição**, essas substâncias podem aumentar ou diminuir a secreção de hormônios adeno-hipofisários a partir de mecanismos que dependem de sua interação com receptores específicos localizados na membrana das células.

A Tabela 48.2 contém os principais neurotransmissores e neuropeptídeos que atuam sobre o eixo hipotálamo-hipofisário, regulando as funções hipofisárias.

HOMEOSTASE HIDROSSALINA

O **hipotálamo** exerce papel central no controle da homeostase hidroeletrólítica, regulando a ingestão e/ou excreção de água e eletrólitos, controlando a secreção de hormônios hipotalâmicos e neuro-hipofisários como a ocitocina, a vasopressina e também o peptídeo natriurético atrial (ANP). Funciona como uma balança equilibrada por forças, estimulatórias ou inibitórias, provenientes de estruturas extra-hipotalâmicas, preponderantemente límbicas. Assim, a amígdala, a área septal e o bulbo olfatório controlam o balanço hídrico, exercendo ação moduladora sobre o hipotálamo, aumentando ou diminuindo a ingestão ou excreção de água e eletrólitos. Para exercer esse controle, o hipotálamo recebe informações sobre a concentração de sódio e osmolalidade plasmática por meio de receptores (osmorreceptores), principalmente localizados no sistema nervoso central (SNC), bem como da pressão arterial e/ou volume do líquido extracelular (receptores de volume ou pressorreceptores localizados no seio carotídeo, arco aórtico, junção da veia cava superior com o átrio direito). Assim, o hipotálamo integra essas informações, desencadeando respostas neuroendócrinas e comportamentais, que visam a manter a regulação homeostática (Figura 48.5).

Os **órgãos circunventriculares (CVO)** são estruturas especializadas localizadas em torno dos ventrículos cerebrais. Estes órgãos são verdadeiras janelas cerebrais capazes de sinalizar a presença de substâncias ou mudanças de volume celular de origem sistêmica ou central. Desvios da osmolalidade plasmática, provocados pelo aumento da concentração de sódio ou outro íon osmoticamente ativo, podem suscitar respostas reguladoras hipotalâmicas a partir da atividade de osmorreceptores ou receptores para sódio localizados nesta região. A presença de células sensíveis a mudanças na concentração de sódio, e consequente osmolalidade intersticial, localizadas nos CVO da porção ântero-ventral do terceiro ventrículo (AV3V) e órgão subfornicial (SFO) é importante para a gênese da sede. Aferências neurais que ascendem informações provenientes da atividade de células que também detectam aumento de sódio no sangue do sistema porta-hepático conduzem informações para o núcleo do trato solitário (NTS) no tronco cerebral, cujas eferências podem regular a excreção renal de sódio ou integrar informações com o hipotálamo por intermédio de neurônios preponderantemente serotoninérgicos.

O **órgão vascular da lâmina terminal (OVLT)**, o **núcleo préótico mediano (MnPO)** e o SFO vêm ampliar essa lista de estruturas que, de forma integrada, organizam as informações (natremia, osmolalidade plasmática,

Tabela 48.2 Hormônios hipotalâmicos (liberadores ou inibidores), número de aminoácidos, suas ações hipofisiotróficas e local de produção

Hormônios Hipotalâmicos	Número de Aminoácidos	Hormônio Hipofisário Controlado	Local de Produção
Vasopressina	9	ACTH	NSO, NPV (magnocelular)
CRH	41	ACTH, β-lipotrofina β-endorfina	NPV (parvocelular)
LHRH	10	LH e FSH	APO,HMB
GnRH	56	LH e FSH	APO, septal, arqueado e HMB
FSH-RF	Não conhecido	FSH	APO, NPV
TRH	3	TSH	NPV (parvocelular)
GHRH	44	GH	Núcleo arqueado, eminência mediana
Ghrelina	28	GH	Núcleo arqueado, estômago
Somatostatina (GHIF)	14 ou 28	↓ GH, ↓ TSH, ↓ PRL	Periventricular anterior do hipotálamo Trato gastrintestinal Pâncreas
PIF (dopamina)	Derivado de tirosina		Núcleo arqueado
PRF (PRH)	20 e 31	PRL	Desconhecido
Ocitocina	9	PRL	NSO, NPV
TRH	3	↓ TSH e PRL	NPV, NSO
VIP	28		
ANG II	8		
Neurotensina	13		
Substância P	11		
Peptídeo ativado pela adenilato ciclase hipofisária (PACAP)	27 e 38	ACTH e GH	NOS e NPV

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina); ANGII = angiotensina II; CRH = hormônio liberador de corticotrofina; FSH = hormônio folículo-estimulante; FSH-RF = fator liberador de FSH; GH = hormônio do crescimento; GHIF = fator inibidor de GH; GHRH = hormônio liberador de GH; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; LH = hormônio luteinizante; LHRH = hormônio liberador de LH; PIF = fator inibidor de prolactina; PRF = fator liberador de prolactina; PRH = hormônio liberador de prolactina; PRL = prolactina; TRH = hormônio liberador de TSH; TSH = hormônio estimulante da tireóide; VIP = peptídeo inibidor vasoativo; NSO = núcleo supra-óptico; NPV = núcleo paraventricular; APO = área pré-óptica; HMB = hipotálamo médio-basal.

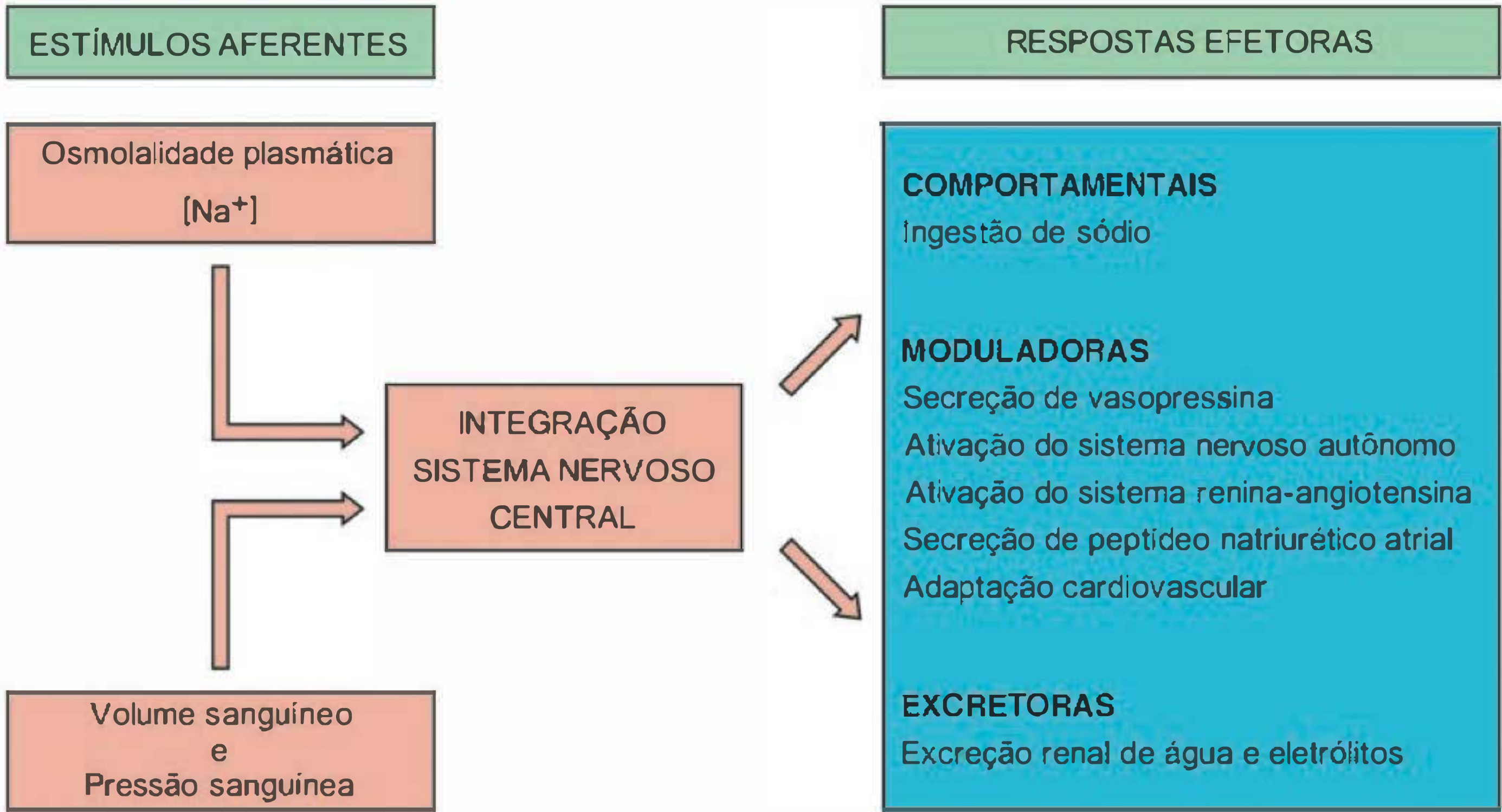


Fig. 48.5 Representação esquemática dos estímulos aferentes, integração pelo SNC e respostas efetoras envolvidos na regulação do volume e osmolalidade dos fluidos orgânicos.

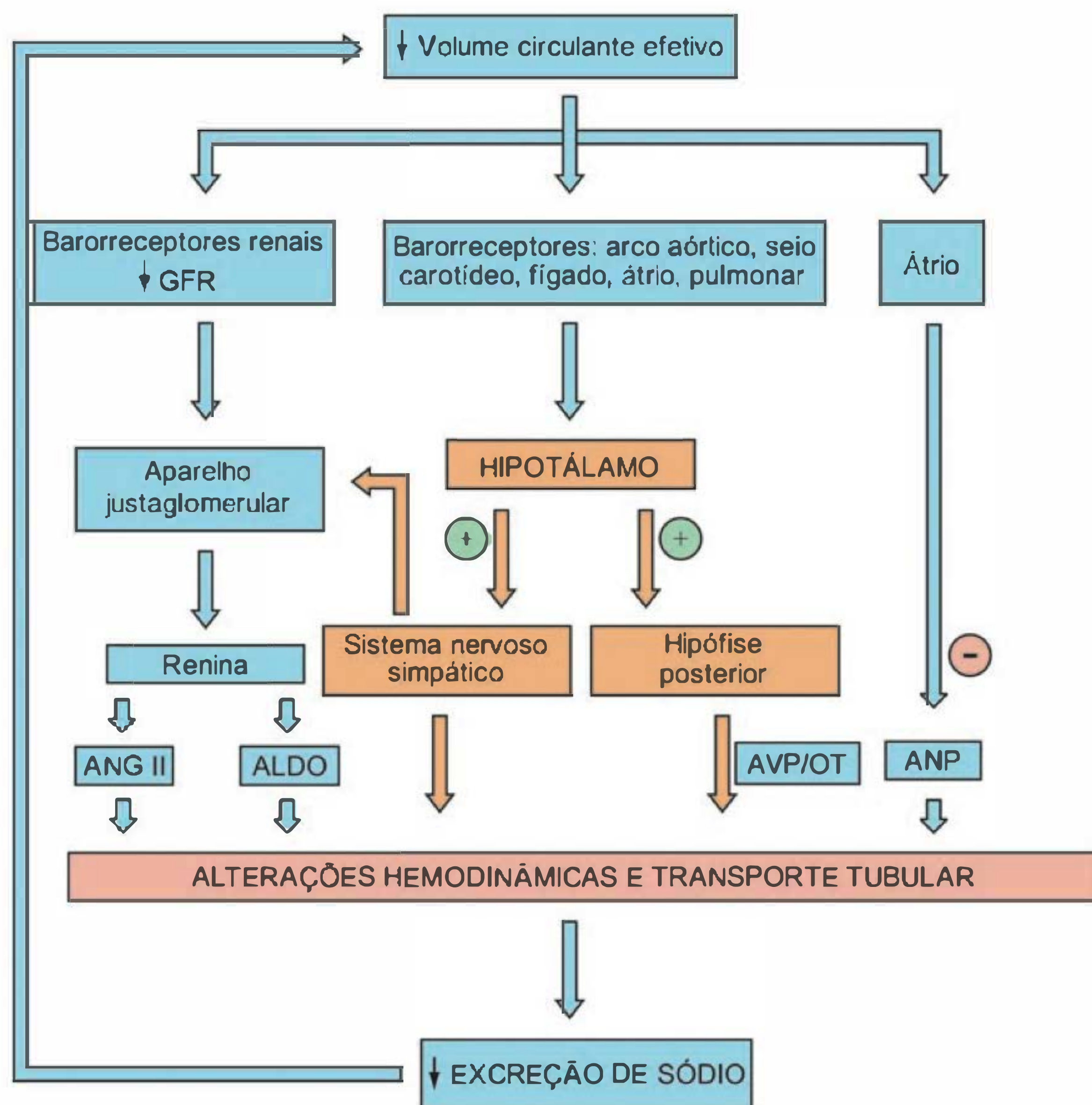


Fig. 48.6 Representação esquemática da regulação neuroendócrina da excreção de sódio induzida por diminuição de volume sanguíneo. ANP = peptídeo natriurético atrial; AVP = vasopressina; OT = ocitocina; ANG II = angiotensina II; ALDO = aldosterona; GFR = taxa de filtração glomerular.

pressão/volume do líquido extracelular) para integração das informações que regulam: (1) a sensação de sede, apetite ao sal, ou ambos; (2) atividade do sistema nervoso simpático; (3) ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; ou (4) secreção de vasopressina (AVP) e ocitocina (OT) pela neuro-hipófise e peptídeo natriurético atrial (ANP) pelo coração (Figura 48.6).

FISIOLOGIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL

A produção de gametas maduros requer ação coordenada de diversos órgãos envolvidos na reprodução: hipotálamo, hipófise e gônadas. Em ambos os sexos, o sistema nervoso central (SNC) atua como um maestro: os **neurônios peptidérgicos hipotalâmicos** produzem o hormônio liberador de gonadotrofinas (LHRH ou GnRH) que, após alcançar a adeno-hipófise, via sistema porta-hipotálamo-hipofisário, estimula a secreção de duas gonadotrofinas, os hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH). Estas gonadotrofinas são glicoproteínas, com duas cadeias alfa e beta, tendo o LH um peso molecular de 28.000 e o FSH, 33.000 Da. Estes hormônios são responsáveis pelo aparecimento e desenvolvimento das características sexuais, do crescimento, da diferenciação e amadurecimento puberal, bem como pelos processos envol-

vidos na reprodução. No sexo masculino, o LH e o FSH estimulam os testículos a produzirem espermatozóides e hormônios sexuais masculinos (andrógenos) (Figura 48.7). Nas fêmeas, estas gonadotrofinas estimulam os ovários a produzirem óvulos e hormônios sexuais femininos (estrógenos e progesterona) (Figura 48.8). Ainda, as gonadotrofinas estimulam, também, a produção de inibina e ativina pelas gônadas.

O GnRH ou a imunorreatividade a sua molécula são detectados nas gônadas, glândula mamária, glândula pineal e placenta, o que indica a importância desse decapeptídeo na regulação de funções essenciais à reprodução. O GnRH também se encontra em outras estruturas do SNC onde atua modificando o comportamento sexual. Esse peptídeo é sintetizado como um pró-hormônio no corpo celular, sendo uma proteína de alto peso molecular, que sofre quebra enzimática para, então, produzir o decapeptídeo fisiologicamente ativo, GnRH, que é armazenado em grânulos nos axônios e terminais neurais que chegam à EM. Possui meia-vida biológica muito curta, estimada em 5 a 7 minutos, devido a sua degradação enzimática nos locais relacionados com produção e liberação.

Com respeito ao controle hipotalâmico da secreção do FSH, existe aparentemente um fator neuronal que regularia diretamente a secreção deste hormônio, o postulado fator liberador do FSH.

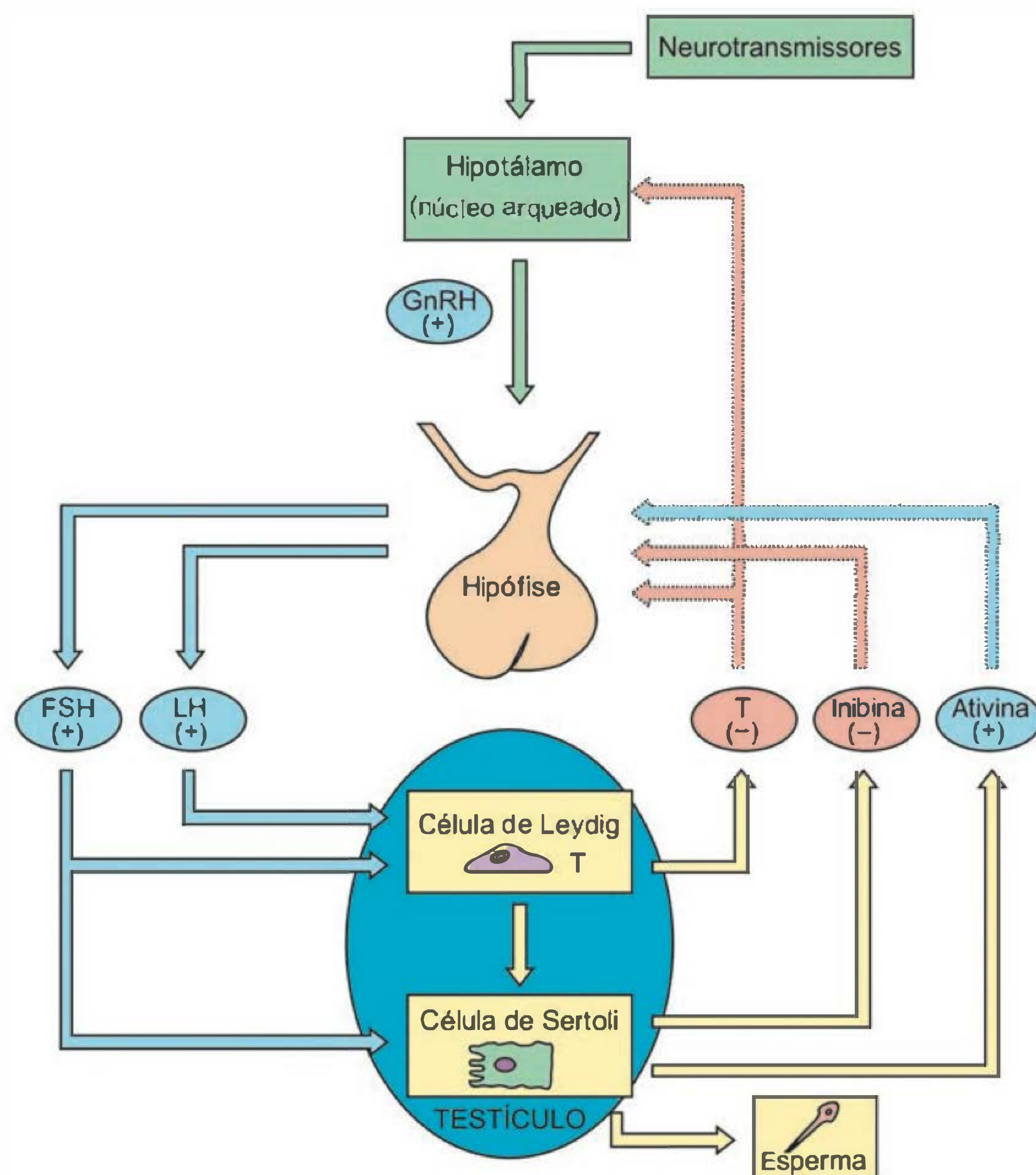


Fig. 48.7 Esquema representativo da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-testicular. A inibina exerce efeito inibidor preferencial sobre o FSH. T = testosterona; FSH = hormônio folículo-estimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; LH = hormônio luteinizante.

Liberação do GnRH

A secreção do GnRH ocorre de maneira episódica, sendo liberado, de forma espontânea, do terminal axonal hipotalâmico para dentro do sangue porta-hipotálamo-hipofisário, que irá atuar sobre os gonadotrofos hipofisários, ativando o eixo hipófise-gonadal, com padrão secretório do LH realizado tipicamente em pulsos, à semelhança de outros hormônios da hipófise.

O controle da secreção do GnRH é multifatorial, dele participando monoaminas, hormônios esteróides gonadais, peptídeos e outros neurotransmissores. Os peptídeos opióides endógenos (POE) exercem controle tônico inibitório sobre a secreção do LH, inibindo a liberação do GnRH hipotalâmico. Os neurotransmissores adrenérgicos modulam os efeitos dos POE, uma vez que inibidores da síntese de noradrenalina ou antagonistas dos receptores adrenérgicos eliminam os efeitos estimulatórios do antagonista opióide, naloxone, sobre a produção de LH, bem como sobre a liberação do GnRH. A imunoneutralização do GnRH natural ou o bloqueio dos seus receptores, por antagonistas específicos, suprime por completo os pulsos de LH.

Desta forma, a frequência de pulsos do LH observada no sangue periférico reflete diretamente a frequência da

liberação episódica do GnRH do hipotálamo para o sangue porta-hipotálamo-hipofisário. Conseqüentemente, a testosterona e o 17β -estradiol são secretados para o plasma episodicamente, a cada 60 a 90 minutos, como reflexo da secreção em pulsos do GnRH-LH. Os esteróides gonadais, além de exercerem os seus efeitos sistêmicos sobre as estruturas dependentes de andrógenos ou estrógenos, exercem retroalimentação negativa sobre a síntese e a liberação do GnRH pelo hipotálamo e do FSH e LH pela hipófise anterior.

Influência da luz sobre a secreção de gonadotrofinas: pineal e melatonina

A luz é importante fator ambiental que influencia o desenvolvimento e o ciclo sexual de alguns animais. No furão pode-se obter hipertrofia gonadal quando ele é mantido sob iluminação intensa e constante, evitando-se, desta forma, a regressão das gônadas durante o inverno; também na rata pode-se alterar o ciclo estral com o grau da intensidade luminosa. Existe, assim, uma via neural (fibras retino-hipotalâmicas) estimulada pela luz que se inicia nas células ganglionares da retina e se projeta para a região hipotalâmica anterior, especialmente para os núcleos supraquiasmáticos (NSQ), com conexões que se dirigem direta ou indiretamente para a

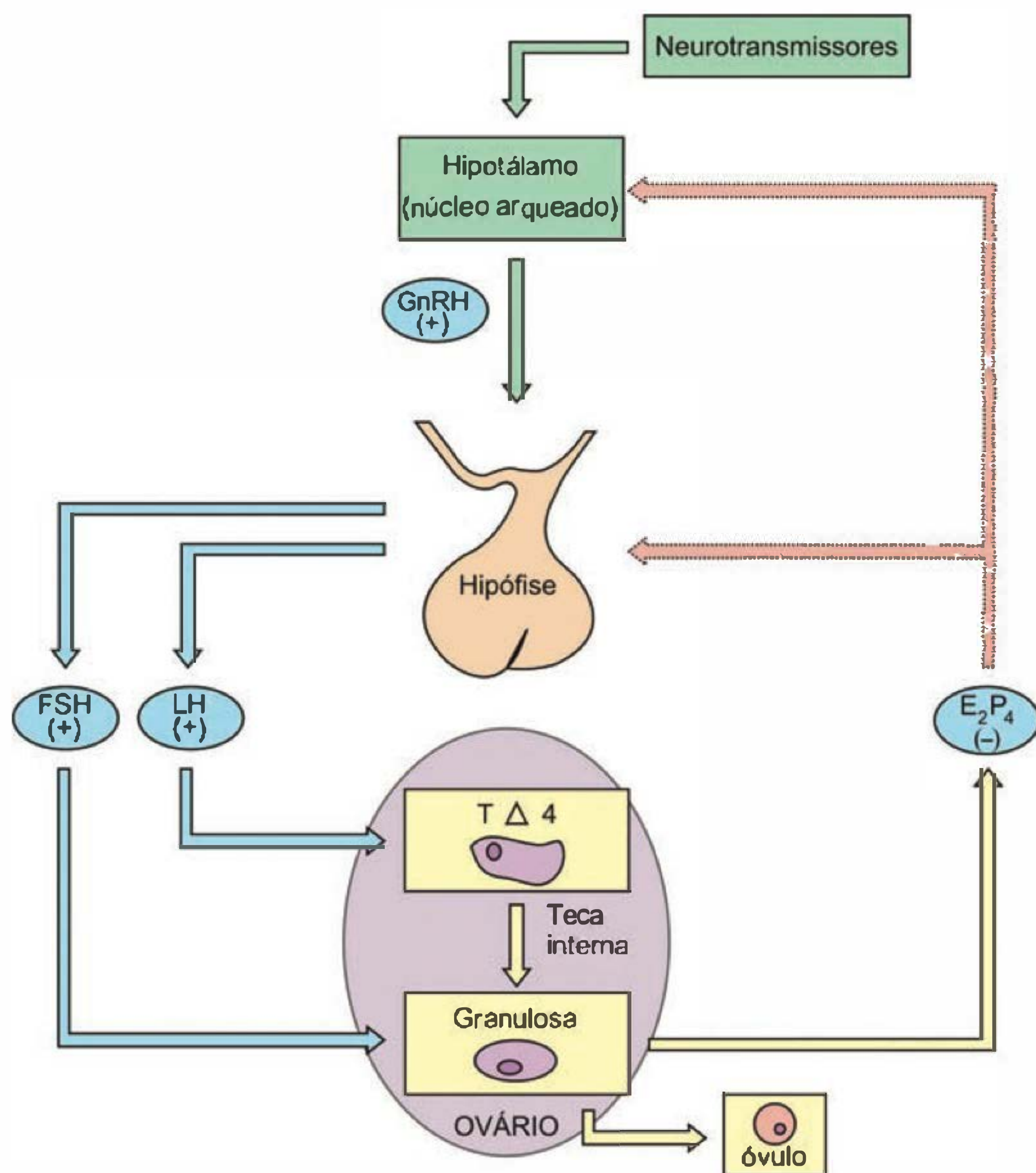


Fig. 48.8 Esquema representativo da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. T = testosterona; $\Delta 4$ = androstenediona; E_2 = 17β -estradiol; P_4 = progesterona; FSH = hormônio folículo-estimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas.

coluna intermediolateral da medula espinal, sobre os neurônios pré-ganglionares simpáticos. Estes se projetam para os gânglios cervicais superiores, que enviam fibras para a glândula pineal, localizada no teto rostro-caudal do terceiro ventrículo (diencéfalo), acima dos colículos superiores (mesencéfalo) e do aqueduto de Sylvius, estimulando a síntese e a liberação da melatonina. No início da noite há aumento da atividade simpática e desvio do metabolismo da serotonina, direcionando-o preferencialmente para a síntese de melatonina. Dentre as funções da melatonina destacam-se: inibição do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, indução de sono, analgesia, atividade antineoplásica, varredor de radicais livres e retardo do envelhecimento.

Processo puberal

O início do processo puberal é caracterizado por elevação na concentração hipotalâmica de GnRH e plasmática de LH, resultante do aumento de amplitude e frequência da produção pulsátil destes hormônios. O aumento na produção do GnRH e do LH estimula o crescimento das gônadas e sua produção hormonal.

A fase infantil até o início do processo puberal corresponde a um período de baixa produção hormonal, provavelmente devido à ação inibitória de neurotransmissores do SNC sobre o funcionamento do eixo hipotálamo-

hipófise-gonadal. Esse processo inibitório central provavelmente se deve à inibição da liberação de GnRH, pois estes neurônios, nessa fase da vida, possuem capacidade de secreção e são mais sensíveis aos mecanismos de retroalimentação negativa aos esteróides gonadais.

Essa inibição do processo puberal pode ser imposta, em grande parte, por neurônios que sintetizam o aminoácido gama-aminobutírico (GABA) como neurotransmissor, bem como por peptídeos opióides, que estão em pleno funcionamento durante a fase pré-puberal do desenvolvimento, evitando, assim, a secreção prematura do GnRH. O neuropeptídeo Y (NPY) exerce ação sinérgica ao GABA na inibição da secreção do GnRH e LH durante a fase juvenil. É provável que a ativação puberal do GnRH seja também devida a um aumento das influências excitatórias, dentre as quais o glutamato seria o principal neurotransmissor.

Além desses dois sistemas de controle dependentes da interação neurônio-neurônio, os astrócitos e vários fatores de crescimento produzidos por estas células exercem função essencial no processo facilitador pelo qual o hipotálamo controla a secreção de GnRH durante o desenvolvimento puberal.

Em resumo, a retirada da inibição exercida pelo sistema GABAérgico e/ou aumento da atividade glutamatérgica no SNC é fundamental para a liberação do GnRH e o desencadeamento do processo puberal. Outros fatores, como

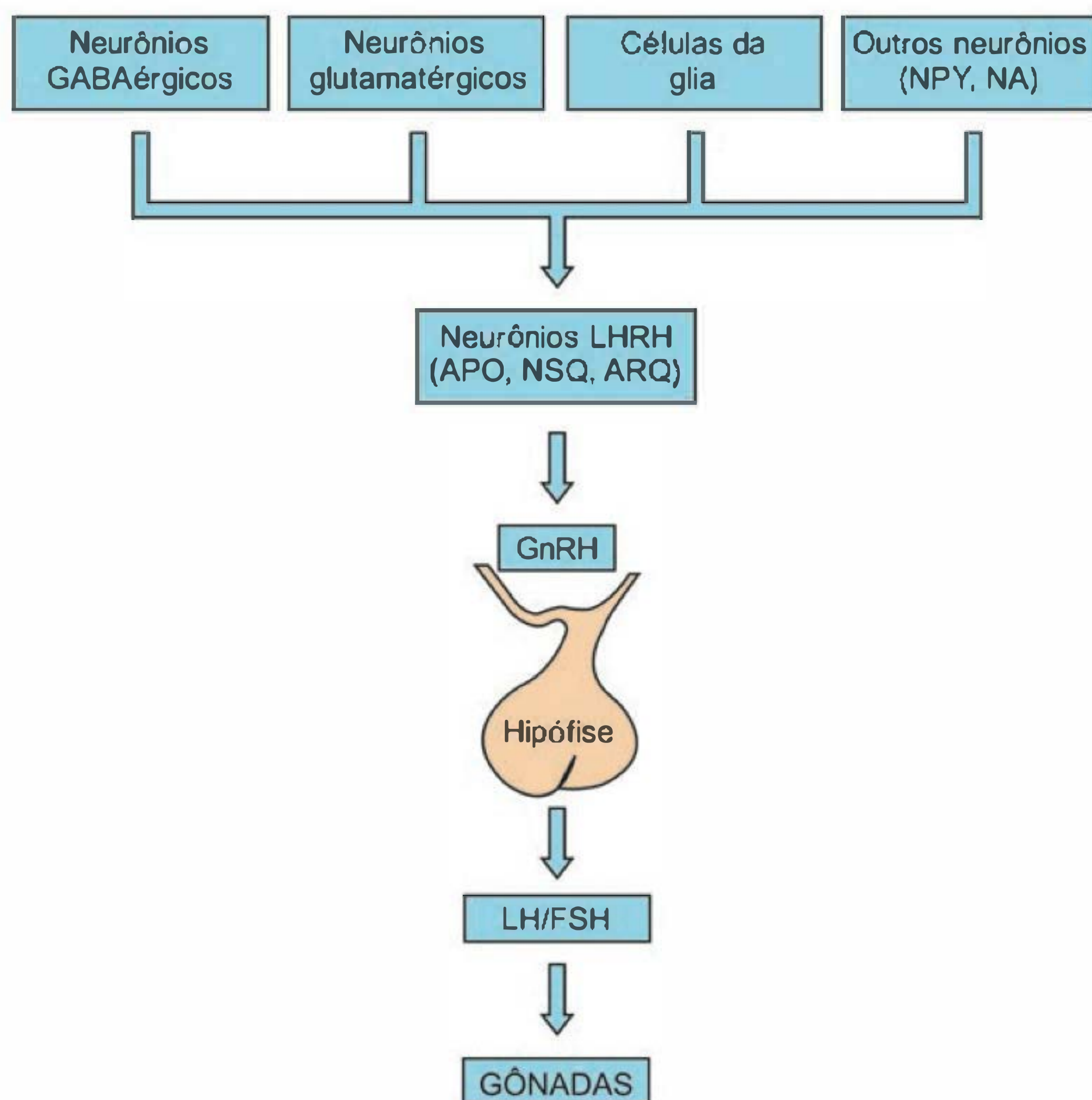


Fig. 48.9 Representação esquemática do controle da secreção de GnRH durante o processo puberal. NPY = neuropeptídeo Y; NA = noradrenalina; APO = área pré-óptica; NSQ = núcleo supraquiasmático; ARQ = núcleo arqueado; FSH = hormônio folículo-estimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; LH = hormônio luteinizante.

alterações metabólicas, hormonais e na plasticidade do SNC, exercem influência nesse processo. Adicionalmente, as células da glia participam desse processo produzindo fatores de crescimento como o *transforming growth factor* (TGF), facilitando a comunicação entre os neurônios produtores de GnRH, com conseqüente aumento da produção do decapeptídeo.

Na Figura 48.9 encontram-se delineadas algumas das principais vias envolvidas na comunicação neurônio-glia do hipotálamo atuantes no controle coordenado da função neural de liberação de GnRH durante o desenvolvimento sexual.

DIFERENCIAÇÃO SEXUAL DO HIPOTÁLAMO

O controle exercido pelo SNC sobre a secreção de gonadotrofinas depende do sexo do animal. As fêmeas, ao contrário dos machos, apresentam flutuação cíclica na secreção de FSH e LH durante o ciclo estral ou menstrual. Estes hormônios atingem o pico máximo de secreção na tarde do proestro da rata e na mulher cerca de 10 horas antes da ovulação (14.^o dia do ciclo).

Dois centros hipotalâmicos são responsáveis pela regulação da secreção hipofisária das gonadotrofinas: (1) **centro da secreção tônica** – constituído por neurônios da região tuberal do hipotálamo; (2) **centro da secreção cíclica** – constituído por neurônios das regiões hipotalâmica anterior e pré-óptica (área supraquiasmática).

A lesão do centro tônico determina o aparecimento de valores baixos de FSH e LH e altos de prolactina, atrofia ovariana, presença de corpos lúteos e hipertrofia das glândulas mamárias. A lesão do centro cíclico determina

elevação do FSH, ovário policístico, bloqueio da ovulação, estro permanente e ausência da liberação cíclica de LH, que normalmente precede a ovulação. Quadro semelhante é observado quando se destroem as fibras que unem ambos os centros. Nesta condição, o centro tônico, apesar de manter atividade suficiente para o desenvolvimento folicular, não é capaz de provocar a ovulação. Para que isto ocorra, é necessário que seja estimulado pelo centro da secreção cíclica que recebe estímulos nervosos e humorais que induzem a ovulação e o ritmo fotoperiódico.

PROLACTINA

A prolactina (PRL), sintetizada na hipófise anterior (lactotrofos ou mamotrofos), tem como função principal estimular a produção de leite pela glândula mamária. Ela é sintetizada a partir de um pré-hormônio similar ao GH. Além de reguladora da lactação e reprodução, a PRL pode atuar no comportamento animal e na manutenção da homeostase do organismo, inclusive na regulação do balanço hidroeletrolítico. A sua síntese não ocorre apenas na adeno-hipófise, podendo ser secretada em vários outros tecidos (SNC, sistema imunológico, útero, placenta e glândula mamária) tendo, por esta razão, sido denominada “versatilina”.

A secreção de PRL apresenta um perfil circadiano, com as concentrações mais elevadas ocorrendo no período noturno. Os estímulos fisiológicos mais importantes que aumentam a secreção de PRL são: sucção mamilar, estresse (hemorragia, temperatura, social, anestesia e cirurgias) e aumento nas concentrações de esteróides ovarianos, principalmente os estrógenos.

Em mamíferos, o controle que o SNC exerce sobre a secreção de PRL é tonicamente inibitório, tendo como principal regulador a dopamina. O peptídeo associado ao GnRH, a somatostatina e o ácido gama-aminobutírico (GABA) são também inibidores de sua secreção.

Os axônios responsáveis pela liberação da dopamina originam-se em pericários da porção dorsomedial do núcleo arqueado e porção inferior do núcleo ventromedial do hipotálamo. A dopamina atua por meio de receptores específicos nos lactotrofos, sendo o seu efeito mediado pela proteína G e subsequente diminuição do AMPc e do cálcio intracelular.

Dentre os fatores que estimulam diretamente a secreção de PRL podemos destacar: VIP, TRH, adenosina e estrógenos. A secreção de PRL aumenta gradativamente durante a gravidez, provavelmente induzida pelos estrógenos. Estes são os responsáveis pela hipertrofia e hiperplasia das células lactotróficas, aumento do peso da adeno-hipófise, do RNA mensageiro da PRL e de sua biossíntese durante a gestação (Figura 48.10). A liberação de PRL pode ser induzida também por um peptídeo de 31 aminoácidos (PRP), produzido no hipotálamo, nos núcleos dorsomedial e ventromedial (NDM e NVM), cujos axônios fazem sinapses com os neurônios ocitocinérgicos do núcleo paraventricular (NPV).

A PRL exerce efeitos importantes sobre a glândula mamária e no processo reprodutivo de várias espécies de mamí-

feros. Nos roedores ela tem papel relevante na manutenção do corpo lúteo, bem como no comportamento sexual. Na glândula mamária a PRL estimula o crescimento e desenvolvimento mamários (mamogênese), síntese do leite (lactogênese), produção de caseína e lactoalbumina e manutenção da lactação (galactopoiese). Para que ocorra o desenvolvimento normal da glândula mamária são necessários, além dos estrógenos, progesterona, PRL, GH, hormônios tireoidianos e glicocorticóides, paratormônio, calcitonina e fatores de crescimento. A PRL também possui ações sobre o sistema imunológico, controle hidroeletrolítico e desenvolvimento vascular e em situações de estresse. Em répteis e anfíbios a PRL exerce função osmorreguladora, ativando o transporte de soluto através de membranas celulares.

Flutuações na secreção de PRL durante a lactação

O aumento da secreção de PRL em resposta ao aleitamento materno constitui o exemplo de um reflexo neuroendócrino, cujo estímulo inicia-se pela ativação de receptores táteis e mecânicos na região mamilar, dando origem a impulsos nervosos que, por vias sensoriais e polissinápticas, alcançam áreas hipotalâmicas (NPV, NSO e tuberoinfundibulares), determinando aumento da síntese e liberação da PRL e ocitocina. Essa resposta reflexa inicia-se imediatamente após o início do aleitamento, atinge um pico já nos 10 primeiros minutos, permanecendo elevada durante todo o período da amamentação. Uma vez cessado o período de amamentação, a concentração plasmática da PRL declina de acordo com a velocidade de sua depuração metabólica.

O controle da liberação de PRL induzida pelo aleitamento materno envolve a diminuição da liberação de dopamina nos vasos porta-hipotálamo-hipofisários, com conseqüente aumento de sua secreção. Como a quantidade de PRL liberada durante o aleitamento é potencialmente maior do que a redução na quantidade de dopamina liberada, preconiza-se a existência de fatores hipotalâmicos liberadores de PRL (PRF), como o TRH e o VIP. A imunoneutralização do TRH diminui a liberação de PRL induzida pelo aleitamento materno. Adicionalmente, a neurolobectomia seletiva também diminui a liberação de PRL induzida pelo estímulo mamário, levando-se a supor que hormônios da neuro-hipófise, principalmente a ocitocina, possam exercer papel relevante como moduladores da secreção de PRL.

Regulação da secreção de PRL

Quando se promove a desconexão da adeno-hipófise com o hipotálamo (desconexão cirúrgica seccionando a haste hipofisária, lesão da EM, transplante de adeno-hipófise para a cápsula renal ou cultura da adeno-hipófise), observa-se aumento da secreção basal de PRL, indicando o papel tônico inibidor do hipotálamo, exercido principalmente pela DA.

Por outro lado, os estímulos fisiológicos mais importantes que induzem a sua liberação são a sucção mamária, o estresse e a elevação da concentração de estrógenos, principalmente do 17β -estradiol (E2). Esses estímulos atuam no hipotálamo, onde são elaboradas as respostas por meio da liberação de fatores estimuladores ou inibidores.

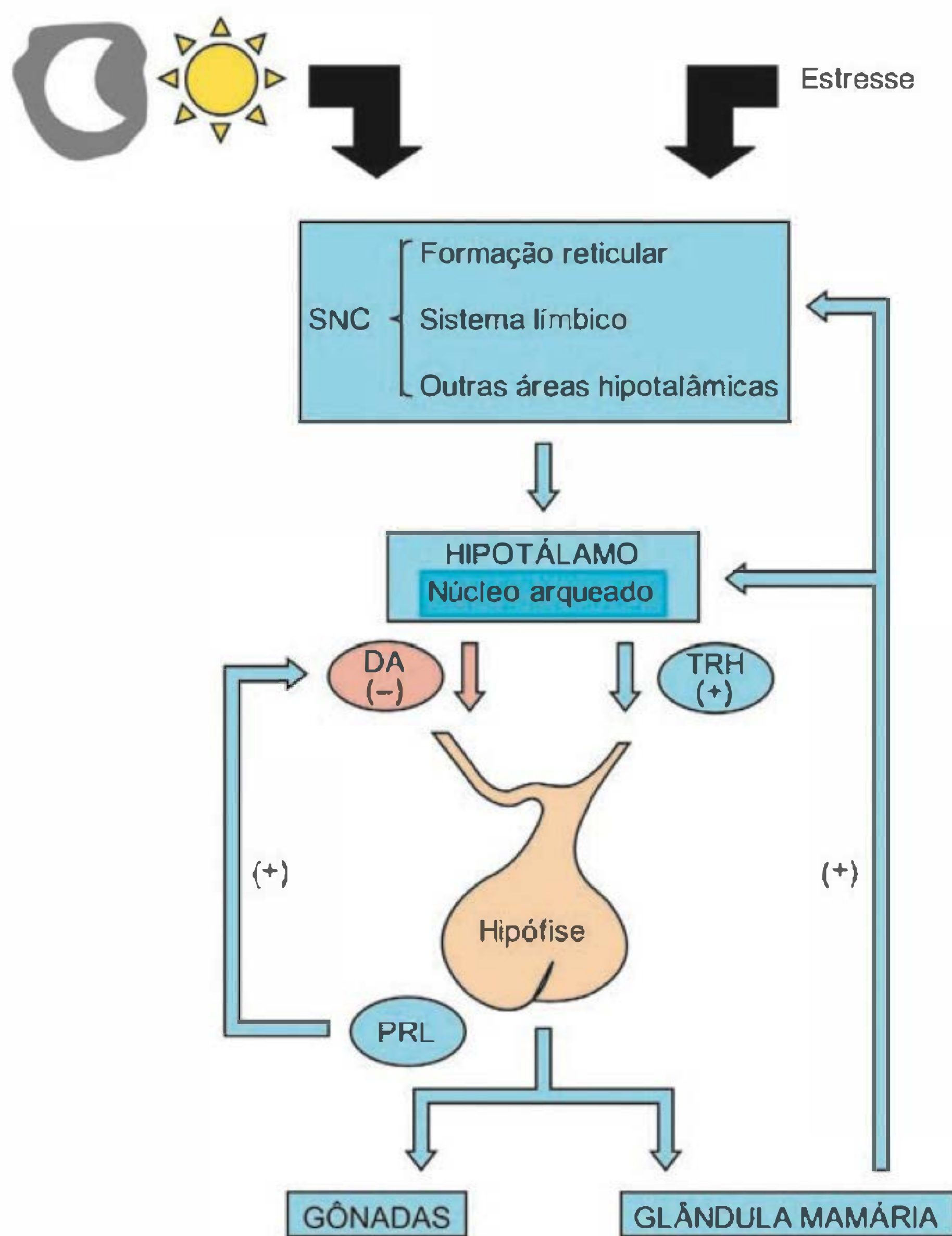


Fig. 48.10 Representação esquemática da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-prolactina. DA = dopamina; TRH = hormônio liberador do TSH; SNC = sistema nervoso central; PRL = prolactina.

A PRL, por sua vez, exerce retroalimentação negativa sobre os neurônios dopaminérgicos, aumentando sua síntese e liberação dentro dos vasos porta-hipotálamo-hipofisários. Nos animais hipofisectomizados ou tratados com bromocriptina, agonista dopaminérgico, ocorre diminuição da síntese de DA.

REGULAÇÃO NEUROENDÓCRINA DA SECREÇÃO DE HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

A secreção dos hormônios tireoidianos é regulada pela hipófise anterior, que secreta o hormônio tireoestimulante (TSH — *thyroid stimulating hormone*), controlado pelo hormônio liberador do TSH (TRH — *thyroid releasing hormone*), produzido no hipotálamo, bem como pela retroalimentação negativa exercida pelos hormônios tireoidianos (Figura 48.11). Este neuro-hormônio hipotalâmico foi o primeiro a ser isolado e caracterizado bioquimicamente; é um tripeptídeo sintetizado por neurônios no núcleo paraventricular, de onde é transportado para a EM. Além de estimular a transcrição do gene do TSH nos tireotrofos, o TRH estimula também a liberação de prolactina pelos lactotrofos, e, em algumas condições fisiopatológicas como acromegalia e doença de Cushing, pode estimular a liberação do hormônio de crescimento (GH) e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

O TSH, o LH, o FSH e o hormônio placentário (gonadotrofina coriônica) são heterodímeros formados por duas subunidades denominadas α e β . A subunidade α é comum para os quatro hormônios, sendo a especificidade conferida pela subunidade β . O TRH estimula síntese e secreção das subunidades α e β .

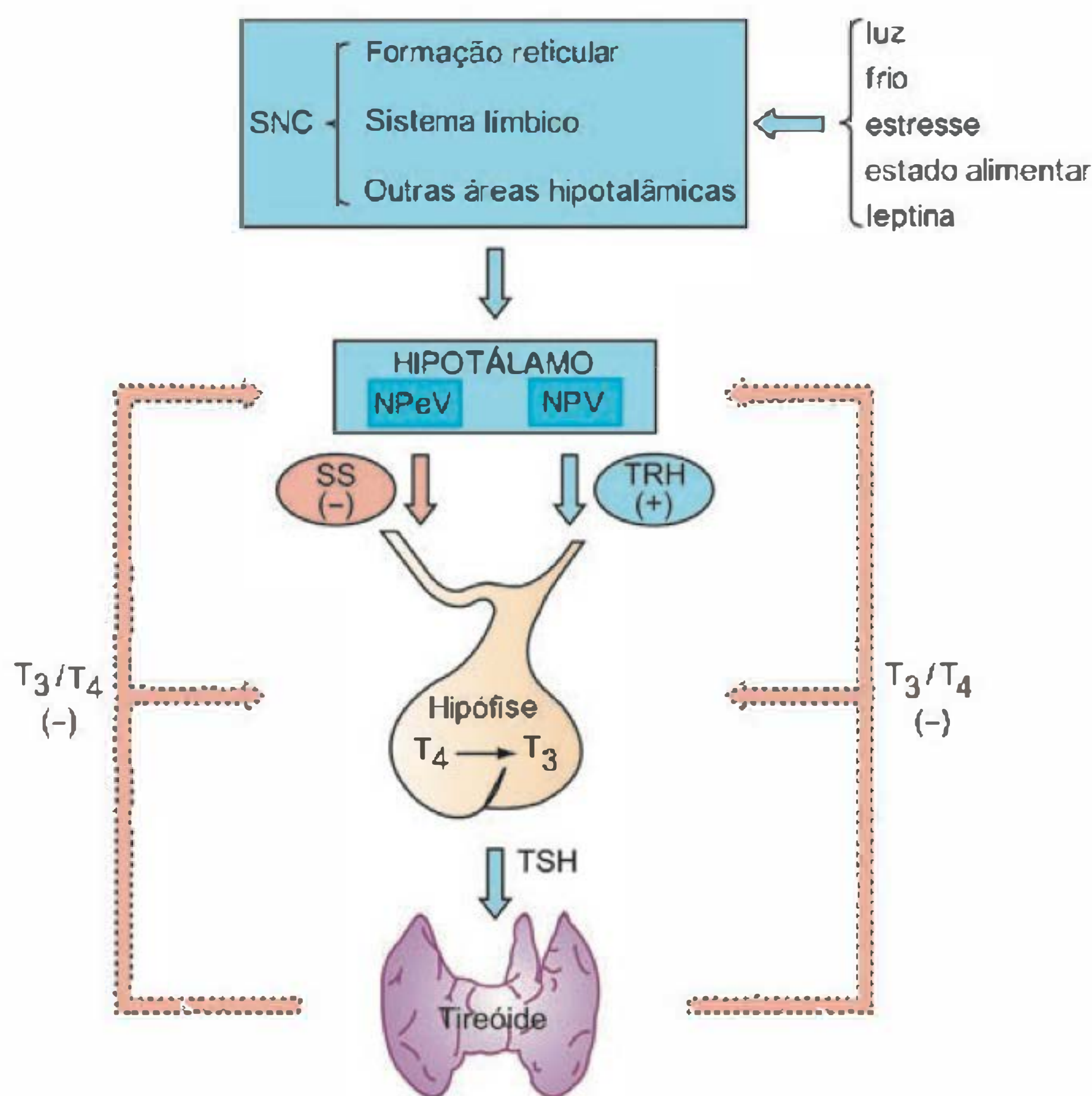


Fig. 48.11 Representação esquemática da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide. SS = somatostatina; NPeV = núcleo periventricular; NPV = núcleo paraventricular; SNC = sistema nervoso central; TRH = hormônio liberador de TSH; TSH = hormônio estimulante da tireóide.

A secreção de TSH é inibida pela dopamina e pela somatostatina. A somatostatina inibe a secreção basal e estimulada de TSH em indivíduos normais e em pacientes com hipotireoidismo, ação esta exercida pela inibição da via da adenilato ciclase. O bloqueio dopaminérgico pela infusão de metoclopramida aumenta a amplitude de pulso do TSH à tarde, período em que as concentrações circulantes do hormônio são baixas, indicando que a dopamina possa exercer um tônus inibitório na variação circadiana do TSH. A ativação adrenérgica, ao contrário da dopamina, estimula a liberação de TSH. Os glicocorticóides diminuem a síntese de TSH pela hipófise anterior e este efeito tem sido atribuído à diminuição na produção de TRH, como observado pela redução do RNA mensageiro de TRH no núcleo paraventricular induzido pelo tratamento com dexametasona.

Em condições fisiológicas a ação do T_4 na hipófise anterior é mediada pelo T_3 sintetizado no tireotrofo pela deiodinação do T_4 pela 5'-deiodinase tipo II. O T_3 liga-se ao seu receptor que reconhece uma sequência específica, denominada elemento responsivo negativo do hormônio tireoideano, presente na região promotora dos genes das subunidades α e β do TSH e do TRH, levando à inibição da transcrição desses genes.

A secreção de TSH apresenta variação circadiana caracterizada pelos valores de pico à noite e nadir à tarde. A secreção de TSH é pulsátil, com aumento da amplitude e frequência à noite.

As concentrações séricas de TSH variam com a temperatura ambiente, idade e estado nutricional. O frio, em ratos, aumenta a expressão do RNA mensageiro do TRH no núcleo paraventricular, indicando a interação de mecanismos neuroendócrinos e autonômicos na termorregulação. Com o envelhecimento há diminuição da secreção do TSH em decorrência de maior inibição de sua liberação pelos hormônios tireoidianos. O jejum diminui a resposta do TSH ao estímulo com o TRH.

A liberação de opióides, dopamina, citocinas e glicocorticóides tem sido implicada na alteração do eixo tireoideano durante o estresse. A redução dos hormônios tireoidianos, seja durante os estados de jejum ou na presença de doença sistêmica, tem como objetivo limitar o gasto energético em situações de privação alimentar ou catabolismo.

REGULAÇÃO NEUROENDÓCRINA DA SECREÇÃO DE HORMÔNIO DE CRESCIMENTO

O controle da secreção do GH é exercido pelo hipotálamo que libera o hormônio liberador de GH (GHRH — *growth hormone releasing hormone*) e somatostatina (Figura 48.12). O GHRH é predominantemente produzido por neurônios dos núcleos arqueados, infundibular e ventromedial do hipotálamo, de onde atinge a EM, sendo liberado na circulação porta-hipofisária. Existe uma inervação recíproca entre neurônios que expressam GHRH e os que expressam somatostatina, constituindo o substrato anatômico para a integração do controle da secreção de GH no hipotálamo. A secreção pulsátil de GH é dependente de GHRH, como demonstrado pela redução dos pulsos de GH com a imunoneutralização de GHRH em estudos animais.

Há influência também dos esteróides sexuais sobre a expressão do GHRH, sendo maior no sexo masculino do que no sexo feminino. No homem, observa-se menor res-

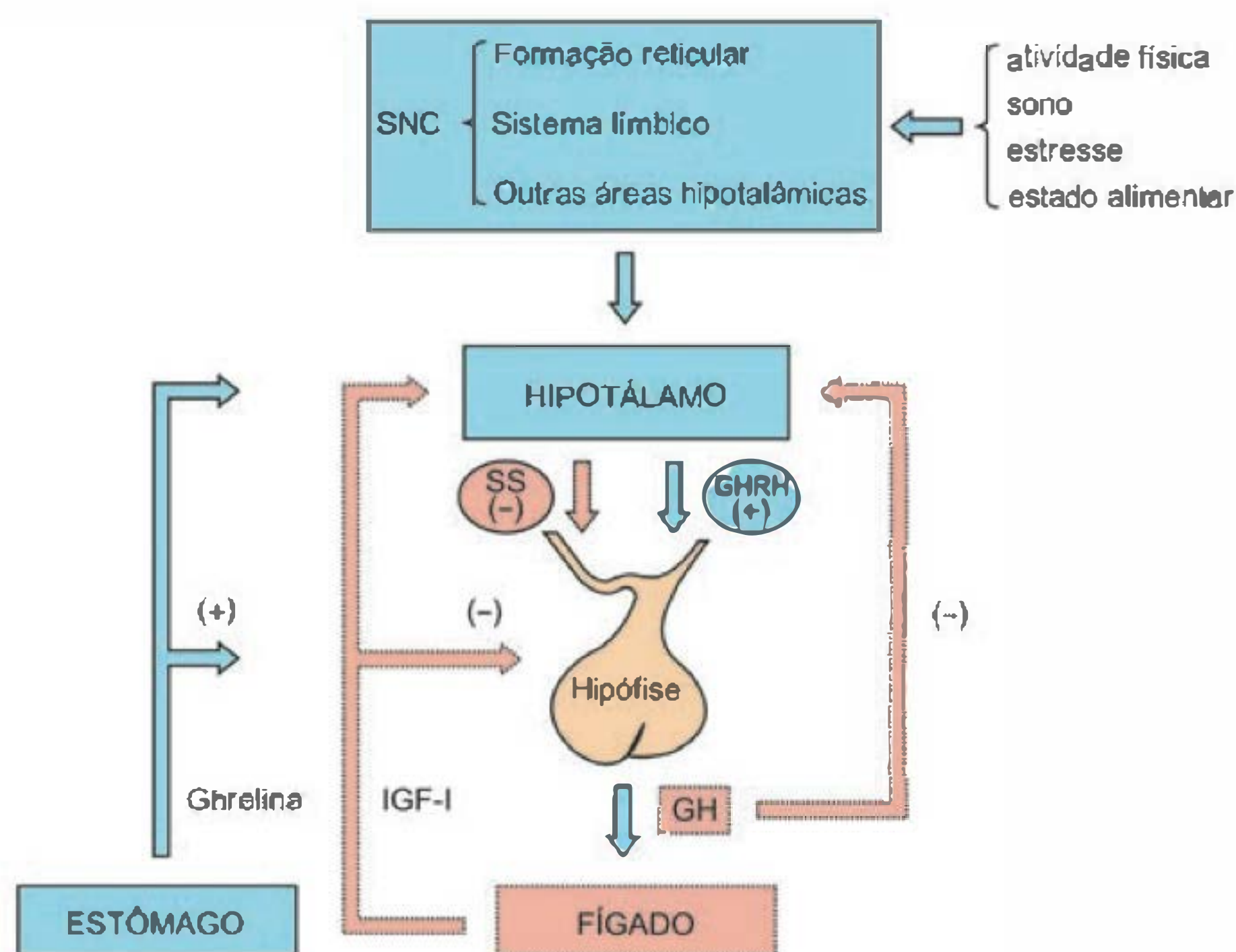


Fig. 48.12 Representação esquemática da regulação da secreção do hormônio de crescimento (GH). SS = somatostatina; IGF-I = fator de crescimento insulina-símile I; SNC = sistema nervoso central; GHRH = hormônio liberador de GH.

posta do GH ao estímulo com GHRH com a idade. Os ácidos graxos livres e o GH reduzem a resposta do GH ao estímulo com GHRH, sugerindo a retroalimentação do GH sobre o GHRH.

Mais recentemente, foi purificado e identificado o peptídeo **ghrelina** liberado pelo estômago, que estimula a liberação de GHRH. Este peptídeo também pode ser detectado em pequenas quantidades no intestino, pâncreas, rins, hipófise anterior e hipotálamo. A ação estimuladora do peptídeo ghrelina na secreção de GH é mediada pela sua ligação ao receptor de secretagogo de GH (GHS) tipo 1a. ghrelina tem efeito potente sobre a liberação de GH e apresenta efeito sinérgico, quando associada ao GHRH.

A secreção de GH é regulada, também, pela somatostatina que inibe a liberação de GH. **Somatostatina** é sintetizada por neurônios do núcleo periventricular no hipotálamo anterior, de onde é transportada para os vasos porta-hipofisários. Sua presença é descrita também em áreas extra-hipotalâmicas do sistema nervoso central, bem como nas ilhotas pancreáticas e células gastrintestinais.

O GH tem efeitos fisiológicos diretos e indiretos mediados pelo fator de crescimento insulina-símile I (IGF-I), produzido pelo fígado e pelos tecidos-alvo. O controle da secreção de GH envolve a retroalimentação negativa exercida pelo IGF-I tanto na hipófise como no hipotálamo. Ainda, o GH também controla sua própria secreção, aumentando a liberação de somatostatina no hipotálamo.

A secreção de GH é baixa na maior parte do dia, com ritmo ultradiano com pulsos que ocorrem na primeira fase do sono. Os pulsos de GH variam com o sexo, sendo que, no sexo masculino, ocorrem predominantemente durante o sono, enquanto no sexo feminino ocorrem também durante o dia.

A secreção de GH varia também com o estado metabólico e estresse, reduzindo progressivamente com a idade, levando à sugestão de que o estado de catabolismo do idoso esteja relacionado à redução de GH, provavelmente devido à redução da sensibilidade da hipófise ao GHRH.

Desnutrição e jejum prolongado estão associados a concentrações elevadas de GH. A hipoglicemia insulínica estimula a liberação de GH, enquanto a sobrecarga de glicose inibe a liberação do hormônio. A infusão intravenosa de arginina suprime a secreção endógena de somatostatina, estimulando a liberação de GH. Os ácidos graxos livres atuam diretamente na hipófise anterior, inibindo a liberação de GH, sugerindo a existência de uma alça de retroalimentação negativa, visto que o GH estimula a mobilização de lipídeos. A leptina, hormônio liberado pelo tecido adiposo, estimula a liberação de GH por dois mecanismos, regulando a secreção de GHRH e somatostatina e inibindo a expressão de NPY, peptídeo que suprime a secreção de GH. A liberação de GH é observada durante o exercício, bem como sob condições de estresse, em decorrência da liberação de GHRH, mediada por vias adrenérgicas.

REGULAÇÃO NEUROENDÓCRINA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

O hormônio liberador de corticotrofina (CRH — *corticotrophin releasing hormone*) é o principal fator hipotalâmico regulador da secreção de ACTH (Figura 48.13). A imunolocalização do CRH foi observada principalmente no hipotálamo, nos neurônios parvocelulares dos núcleos paraventriculares (NPV), cujas projeções neuronais terminam na EM. Os neurônios do NPV imunopositivos para o CRH recebem vias aferentes de várias áreas do SNC, entre elas amígdala, hipocampo, *locus coeruleus* e núcleo da rafe. A presença do CRH foi também observada na área pré-óptica e núcleo dorsomedial. A maior concentração de CRH é encontrada na EM. No hipotálamo, o CRH está co-localizado com outros peptídeos, como vasopressina (AVP).

A **vasopressina** é o segundo secretagogo de maior importância na regulação do eixo hipófise-adrenal, com ação sinérgica com o CRH. As catecolaminas, a ocitocina e a angiotensina II também contribuem para a modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) como co-reguladores da secreção de ACTH.

O ACTH é sintetizado como parte de um pró-hormônio, a pró-opiomelanocortina (POMC), assim denominado pois origina peptídeos com atividade opióide, melanotrófica e corticotrófica. O processamento pós-tradução da POMC é tecido-específico e resulta na produção de peptídeos com diferentes atividades biológicas. Na hipófise anterior, a POMC é processada predominantemente em ACTH, β -lipotrofina, peptídeo de junção (JP) e um fragmento N-terminal de 16 kDa. Nas células melanotróficas do lobo intermediário da hipófise (presente no rato) e no hipotálamo, o processamento da POMC resulta na formação de outros peptídeos, como γ -MSH, α -MSH, CLIP (*corticotrophin-like intermediate lobe peptide*), β -MSH e β -endorfina.

A atividade circadiana e a ativação do eixo HHA estão sob controle inibitório dos glicocorticóides por retroalimentação negativa. A expressão basal de CRH e vasopressina está sob controle inibitório exercido pelos glicocorticóides que modulam a responsividade dos neurônios parvocelulares. O hipocampo está envolvido na inibição retroativa exercida pelos glicocorticóides. Foram descritas conexões GABAérgicas inibitórias do hipocampo, localizadas na região septal ventrolateral e estria terminal (*stria terminalis*), que se projetam para os neurônios parvocelulares que secretam CRH.

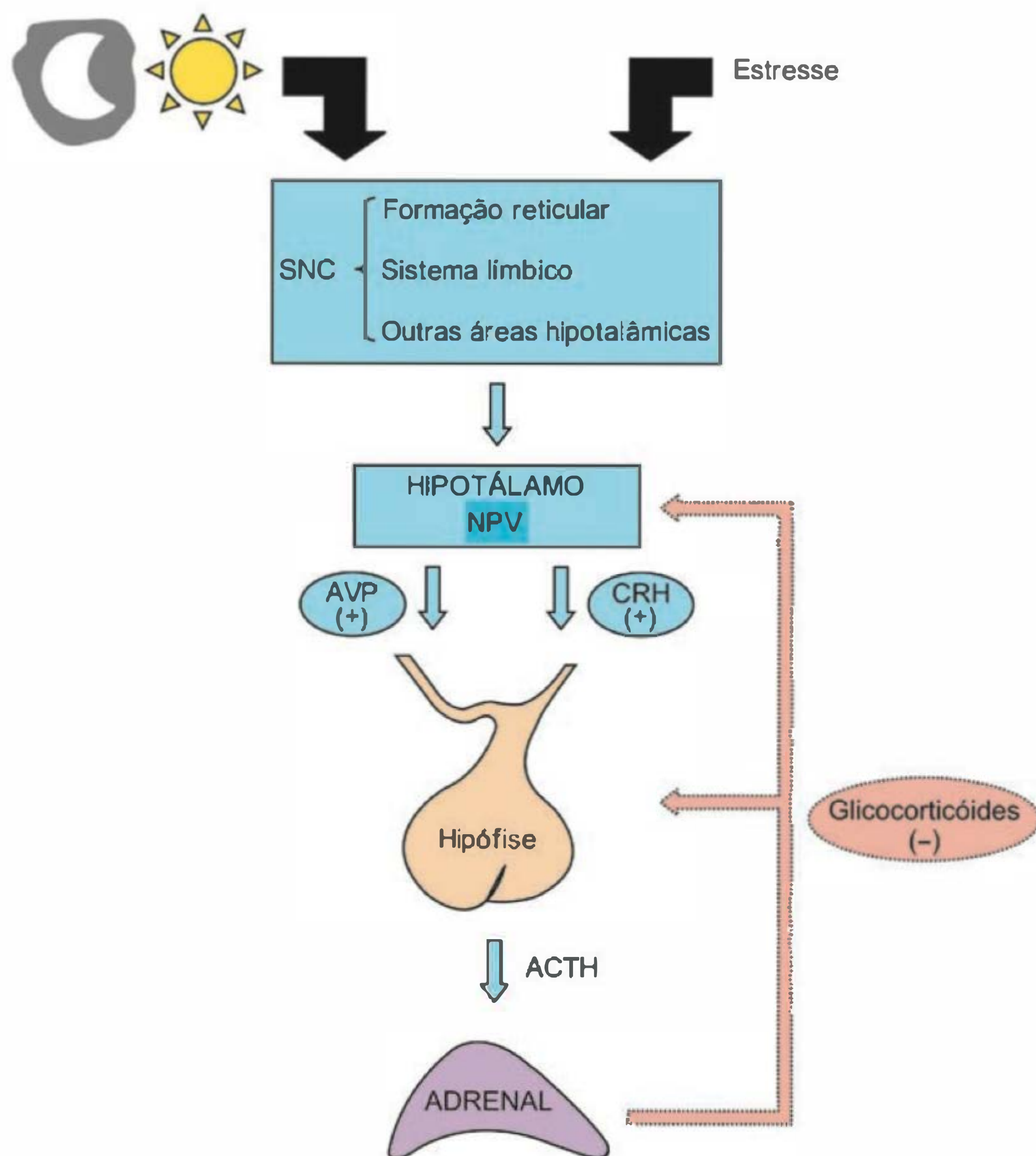


Fig. 48.13 Representação esquemática da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. AVP = vasopressina; NPV = núcleo paraventricular; SNC = sistema nervoso central; ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador de ACTH.

Ritmo circadiano

A secreção pulsátil de ACTH e a secreção do cortisol obedecem a um padrão de ritmo circadiano endógeno. O ritmo circadiano é gerado no núcleo supraquiasmático cujos sinais, por meio de vias eferentes para o núcleo paraventricular, modulam a secreção do CRH. O ritmo circadiano do cortisol é caracterizado por um pico que ocorre no horário ou pouco antes do despertar, coincidindo com o início de atividades da espécie e com declínio no restante das 24 horas. Assim, no homem, as concentrações basais de ACTH e cortisol são mais elevadas pela manhã (6-9 h), com queda progressiva ao longo do dia e valor mínimo noturno (23-3 h). O aumento de glicocorticóide ao final do período de inatividade e jejum prepara a espécie para o período seguinte de atividade, aumentando a mobilização endógena de energia, bem como estimulando o comportamento de ingestão alimentar.

O ritmo circadiano do eixo HHA é sincronizado com o ciclo claro-escuro e pode ser alterado após alguns dias de exposição a um novo ciclo de luz e escuro. Alterações na alimentação e no ritmo do sono alteram o padrão de secreção do glicocorticóide.

Estresse

A reação do organismo ao estresse envolve a ativação de sistemas complexos que resultam em alterações hormonais, autonômicas e comportamentais. Essas alterações resul-

tam em diferentes fenômenos fisiológicos que incluem: redistribuição do fluido sanguíneo com mobilização de energia para o cérebro e função muscular, estado de alerta, aumento das frequências cardíaca e respiratória, modulação da resposta imune, inibição da função reprodutiva e inibição do apetite. O controle da ativação dos diferentes sistemas frente a um estímulo de estresse envolve a participação do sistema nervoso central que recebe informações e coordena a resposta neuroendócrina de adaptação ao estresse. Os neurônios parvocelulares que secretam CRH e vasopressina, juntamente com os neurônios catecolaminérgicos do *locus coeruleus* e outros grupamentos celulares da medula e ponte, constituem os principais reguladores centrais da resposta ao estresse que ativam o eixo HHA e o sistema eferente simpático da medula adrenal. Em condições específicas de estresse que alteram a homeostase cardiovascular, como na hemorragia, há participação importante também do sistema vasopressinérgico magnocelular, bem como do sistema renina-angiotensina, que visam à retenção de água por mecanismos renais e vasculares.

O CRH é um dos neuropeptídeos responsáveis pela integração do processo de resposta adaptativa ao estresse, não só como mediador da ativação do eixo HHA, mas também como mediador da resposta autonômica, comportamental e imune. Conexões neurais recíprocas existem entre os neurônios catecolaminérgicos do *locus coeruleus* e neurônios que secretam CRH. Durante o estresse, a noradrenalina liberada é um dos neurotransmissores mais potentes na

liberação de CRH no núcleo paraventricular. Durante o estresse, há aumento da secreção de CRH e vasopressina, que resulta na secreção aumentada de ACTH e cortisol. Outros fatores são recrutados durante diferentes tipos de estresse, potencializando a ativação do eixo HHA, entre os quais angiotensina II, citocinas e outros mediadores da inflamação. Com a ativação do eixo HHA pelo estresse, ocorre perda do padrão circadiano do ACTH e cortisol e alteração na supressibilidade pelos glicocorticóides.

Interação com o sistema imune

O sistema imune possui íntima relação com o sistema neuroendócrino, compartilhando hormônios e receptores que atuam na modulação de respostas imunes e ao estresse. A **interface neuroimunoendócrina** é mediada pelas citocinas que atuam como fatores endócrinos, parácrinos ou autócrinos, regulando a proliferação celular, a secreção de hormônios e a atividade do eixo HHA. As citocinas produzidas pelas células imunes são capazes de ativar o eixo HHA por mecanismos ainda não completamente conhecidos. A transmissão da sinalização induzida pelas citocinas pode ocorrer via estimulação de nervos aferentes viscerais como o nervo vago. Outro mecanismo proposto seria a liberação de citocinas cerebrais pelas células gliais ou neurônios, por mecanismo não conhecido, que então atuariam por efeito autócrino ou parácrino. A sinalização das citocinas presentes na circulação periférica também pode atingir o sistema nervoso central por meio das vias catecolaminérgicas do tronco cerebral.

As citocinas são moléculas protéicas grandes, hidrofílicas, que não atravessam a barreira hematoencefálica (BHE). Assim, a sinalização das citocinas no sistema nervoso central pode ocorrer via órgãos circunventriculares (CVO) que são livres de BHE e constituem estruturas especializadas que possuem capilares fenestrados, permitindo a passagem de algumas proteínas. Os CVO incluem o órgão subfornicial, a eminência mediana, o *organum vasculosum* da *lamina terminalis* (OVLT) e a área postrema. Estas estruturas possuem conexões diretas ou indiretas com o núcleo paraventricular e são ativadas por citocinas circulantes.

As citocinas estimulam o eixo HHA e, por outro lado, a ativação do eixo HHA na situação de estresse infeccioso ou inflamatório tende a ter um efeito supressor sobre o sistema imune. O CRH altera a função das células imunes estimulando a secreção do ACTH pelos linfócitos; aumenta a proliferação linfocítica e aumenta a expressão dos receptores de IL-2 nos linfócitos T ativados. O ACTH modula a proliferação de células B e aumenta a produção de imunoglobulinas induzidas por mitógenos e antígenos. Os glicocorticóides inibem o sistema imune por diferentes mecanismos, como bloqueio da ativação dos linfócitos e da produção e ação da IL-2, IL-1, γ -interferon, TNF e prostaglandinas.

EIXO HIPOTÁLAMO-NEURO-HIPOFISÁRIO

A neuro-hipófise recebe axônios dos núcleos supra-óptico (NSO) e paraventricular (NPV) que abrigam os corpos celulares dos neurônios magnocelulares responsáveis pela síntese de vasopressina (AVP — arginina vasopressina) e ocitocina (OT), formando o trato hipotálamo-hipofisário.

A vasopressina e a ocitocina são sintetizadas e liberadas pelos neurônios magnocelulares, cujos axônios passam caudalmente através da camada interna da EM, terminando no lobo neural da hipófise, onde os polipeptídeos são secretados nos capilares, atingindo a circulação sistêmica. A vasopressina também é produzida nos neurônios parvocelulares do NPV e é secretada nos capilares da circulação porta pelos axônios terminais da camada externa da EM. A AVP de origem parvocelular está envolvida na regulação da secreção hipofisária do ACTH. Os genes que codificam os precursores da ocitocina e vasopressina, denominados respectivamente OT-NPI e AVP-NPII, apresentam alta homologia e são altamente conservados em diferentes espécies.

Hormônio antidiurético (vasopressina)

CONTROLE OSMÓTICO DA SECREÇÃO DA VASOPRESSINA

O sistema hipotálamo-hipofisário desempenha um papel fundamental na manutenção da homeostase hídrica corporal por meio da secreção de vasopressina e ocitocina em resposta a estímulos osmóticos e não-osmóticos. A região ântero-ventral do terceiro ventrículo (AV3V), órgão subfornicial (OSF), área septal medial, hipotálamo ântero-lateral, NSO, NPV, habênula medial e estria medular estão organizados em um circuito neural envolvido na regulação da ingestão e excreção de água e sódio. Os neurônios osmorresponsivos localizados no OVLT e suas conexões axonais com as regiões hipotalâmicas responsáveis pela síntese de AVP indicam que estes são os osmorreceptores centrais. Além destes, osmorreceptores periféricos no fígado, boca e estômago também detectam alterações osmóticas precoces da ingestão de alimentos fluidos. Os osmorreceptores estão localizados fora da barreira hematoencefálica, em contato com as concentrações iônicas plasmáticas e hormônios como o peptídeo natriurético atrial (ANP) e angiotensina II (ANG II). Assim, os osmorreceptores são capazes de traduzir alterações sistêmicas da pressão osmótica em sinais elétricos. A liberação de vasopressina na circulação sistêmica é estimulada pela ativação dos osmorreceptores capazes de detectar pequenos aumentos (1 a 2%) na osmolalidade do fluido extracelular (Figura 48.14). O limiar para a ativação dos osmorreceptores e liberação da vasopressina é de aproximadamente 275 mOsm/kg.

CONTROLE DA LIBERAÇÃO DE VASOPRESSINA POR ALTERAÇÕES DE VOLUME SANGUÍNEO

Alterações no volume sanguíneo ou pressão conduzem a mudanças apropriadas no fluxo renal e excreção de eletrólitos com respostas adaptativas endócrinas e neurais. A hipovolemia induz liberação de vasopressina pelas terminações dos neurônios magnocelulares que se localizam na neuro-hipófise (as ações da vasopressina são descritas em outros capítulos). Geralmente uma redução de 10 a 20% do volume sanguíneo estimula a liberação de vasopressina. Em humanos, a redução de 6% no volume sanguíneo ou de cerca de 10% no volume plasmático é suficiente para aumentar a concentração plasmática de vasopressina. Por outro lado, expansão isotônica de volume sanguíneo resulta em redução na concentração de vasopressina no plasma.

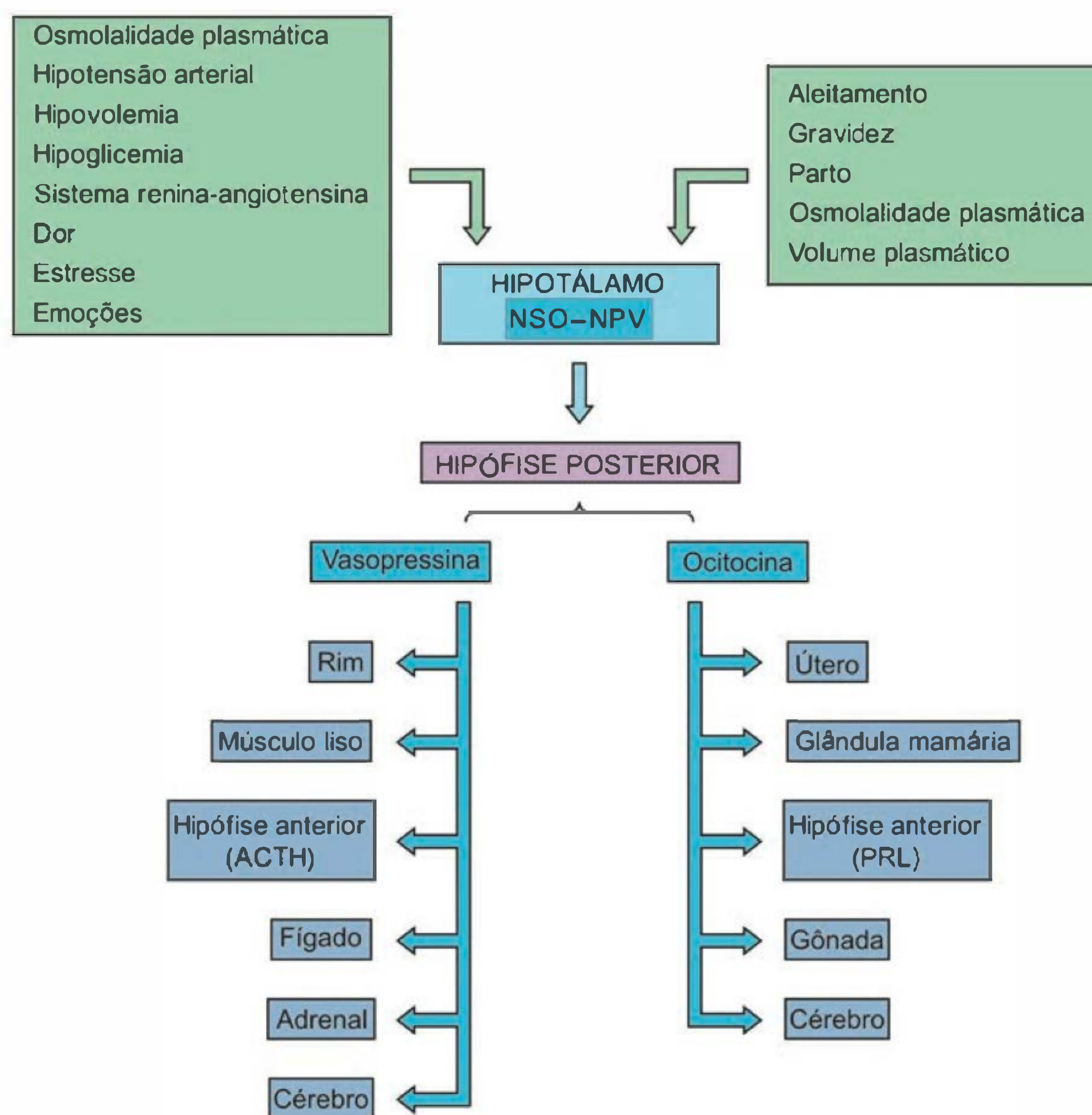


Fig. 48.14 Representação esquemática da regulação da secreção de vasopressina e ocitocina e seus órgãos-alvo. NSO = núcleo supra-óptico; NPV = núcleo paraventricular; ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; PRL = prolactina.

A liberação de vasopressina de terminais neuro-hipofisários pelos neurônios hipotalâmicos magnocelulares é regulada por barorreceptores carotídeos, sino-aórticos e renais, receptores de volume cardiopulmonares e pela concentração de ANG II e peptídeos natriuréticos circulantes. Um pequeno aumento na pressão arterial, suficiente para ativar barorreceptores, é associado a uma seletiva e transitória inibição GABAérgica dos neurônios vasopressinérgicos.

Receptores no átrio e ventrículos sinalizam as variações no volume sanguíneo (baixa pressão) e os do arco aórtico, seios carotídeos e renais sinalizam alterações na pressão arterial (alta pressão). Impulsos neurais aferentes de receptores de estiramento no átrio esquerdo, arco aórtico e seio carotídeo inibem tonicamente a secreção de vasopressina e a redução na sua descarga leva à liberação de vasopressina. Impulsos neurais aferentes de receptores de estiramento no átrio esquerdo, arco aórtico e seio carotídeo inibem tonicamente a secreção de vasopressina e a redução desse estiramento leva à liberação de vasopressina. Informações originadas nesses receptores são transmitidas por nervos vagais e glossofaríngeos para o núcleo do trato solitário no tronco cerebral, de onde vias multissinápticas conectam-se com neurônios magnocelulares do NSO e do PVN. Receptores de baixa pressão no átrio inibem tonicamente a liberação de vasopressina por intermédio de uma via que envolve também o núcleo do trato solitário. Assim, a liberação de

vasopressina induzida por hipovolemia ocorre por redução na atividade desta via inibitória.

A liberação de vasopressina sob condições de hipovolemia envolve também a estimulação por ANG II/III. A hipotensão causa liberação de renina renal e formação de ANG II; ligações deste hormônio a receptores AT1 em neurônios do SFO promovem ativação de uma aferência angiotensinérgica central que, por sua vez, tem um efeito predominantemente excitatório sobre neurônios vasopressinérgicos, bem como a sede.

Ocitocina

Hormônio produzido nos núcleos hipotalâmicos (núcleos paraventriculares e supra-óptico), é fundamental para o aleitamento materno, a manutenção das contrações uterinas durante o trabalho de parto e no controle da ingestão e/ou excreção de eletrólitos.

O estímulo induzido pela sucção mamilar é iniciado pela ativação de terminações nervosas no mamilo, sendo transmitido pela medula espinal, mesencéfalo, atingindo os neurônios hipotalâmicos produtores de ocitocina. Uma vez liberada na circulação sistêmica, a ocitocina atinge a mama e induz a contração de células mioepiteliais que envolvem os ácinos da glândula, resultando na ejeção (descida) do leite materno.

Pouco antes do parto, o miométrio uterino torna-se extremamente sensível à ocitocina. A sua liberação depende também de um reflexo neuroendócrino (reflexo de Ferguson) que se inicia pelo estiramento de fibras nervosas do canal de parto (colo uterino e paredes da vagina). A ocitocina estimula as contrações uterinas, visando à expulsão do feto da cavidade uterina. A ocitocina pode ser liberada também durante a relação sexual.

Este hormônio também exerce funções reguladoras do equilíbrio hidroeletrolítico: atua nos túbulos renais aumentando a excreção de sódio, é vasodilatadora sistêmica e indutora da liberação do peptídeo natriurético atrial. A ocitocina possui também ação sobre o SNC inibindo a ingestão de sódio, constituindo uma das suas funções reguladoras da manutenção da constância do meio interno.

A ocitocina e a vasopressina estão também presentes no testículo, sendo produzidas pelas células de Leydig. Seu significado fisiológico provavelmente está relacionado com a fertilidade masculina, já que é encontrada também na próstata e epidídimo. Sua atividade sobre as células musculares aumenta a motilidade dos túbulos seminíferos, agindo nas células mióides, podendo influenciar o transporte do espermatozoide.

Finalmente, a vasopressina e a ocitocina atuam também estimulando a secreção de hormônios da hipófise anterior, como o ACTH e prolactina.

LEITURA ADICIONAL

1. McCann SM. Evolução do conhecimento dos fatores hipotalâmicos hipofisiotróficos. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M (eds.). *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. 1ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005; p. 20-4.
2. Nunes MT. A glândula hipófise. In: Aires MM (ed.). *Fisiologia*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; p. 782-804.
3. Nunes MT. O hipotálamo endócrino. In: Aires MM (ed.). *Fisiologia*. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999; p. 766-81.
4. Ojeda SR. The anterior pituitary and hypothalamus. In: Griffin JE, Ojeda SR (eds.). *Textbook of Endocrine Physiology*. 5th ed., New York: Oxford University Press, 2004; p. 120-46.
5. Valença MM, Martins C, Antunes-Rodrigues J. Anatomia e embriologia do hipotálamo e da hipófise. In: Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M (eds.). *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. 1ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005; p. 41-51.

GLÂNDULA TIREÓIDE

Maria Tereza Nunes

Glândula tireóide e hormônios

Aspectos morfofuncionais

Biossíntese dos hormônios tireoidianos

Biossíntese das iodotironinas

Secreção dos hormônios tireoidianos

Transporte plasmático

Metabolização das iodotironinas

Regulação da função tireoidiana

Sistema hipotálamo-hipófise-tireóide

Iodo

Outros fatores

Mecanismo de ação dos hormônios tireoidianos

Funções

Metabólicas

Crescimento e desenvolvimento

Sistêmicas

GLÂNDULA TIREÓIDE E HORMÔNIOS

A glândula tireóide foi descrita pela primeira vez em 1656, por Wharton. Recebeu essa denominação por apresentar um formato de escudo (em grego *thyreós* significa escudo e *óides* significa na forma de), embora haja controvérsias se essa denominação deriva, de fato, da sua forma ou por ela estar situada abaixo de uma cartilagem que apresenta a forma de escudo (cartilagem tireóidea).

As primeiras evidências do papel fisiológico da tireóide derivaram de observações que relacionavam a atividade tireoidiana com a taxa metabólica basal, tendo sido estabelecida uma relação direta entre ambas. Atualmente, a essa importante função somam-se outras, como a participação ativa de seus hormônios nos processos de crescimento e desenvolvimento do organismo dos vertebrados.

A glândula tireóide e seus hormônios, a **triiodotironina** (T3) e a **tiroxina** ou tetraiodotironina (T4), apresentam certas peculiaridades, que os distinguem das demais glândulas endócrinas e respectivos hormônios. Dentre elas podemos citar: (a) a localização da tireóide,

na região anterior do pescoço, o que permite fácil acesso ao exame físico; (b) os hormônios tireoidianos (HT) apresentam iodo na sua composição, o que também possibilita a avaliação funcional da tireóide, por meio da utilização de iodo radioativo; (c) parte da síntese hormonal ocorre intracelularmente e parte extracelularmente (colóide); (d) a tireóide armazena HT em quantidades suficientes para manter a secreção tireoidiana dentro da normalidade por várias semanas; e (e) os HT, apesar de serem aminoácidos, atuam nas células, principalmente, como esteróides (ação transcricional).

ASPECTOS MORFOFUNCIONAIS

A glândula tireóide está localizada na região anterior do pescoço, abaixo da cartilagem tireóidea e imediatamente abaixo da cartilagem cricóidea, encontrando-se aderida anterior e bilateralmente à traquéia. Possui dois lobos lateralizados, direito e esquerdo, unidos por um istmo de parênquima glandular.

É uma glândula de grandes dimensões, comparada às demais, pesando em torno de 15-25 g no homem adulto. É ricamente vascularizada, daí sua cor avermelhada, sendo seu aporte sanguíneo proveniente das artérias tireóideas superiores e inferiores, que são ramos da carótida. Sua drenagem sanguínea é feita pelas veias tireóideas, que desembocam na veia jugular (Figura 49.1).

Recebe inervação simpática e parassimpática, sendo a simpática um dos principais moduladores do fluxo sanguíneo tireoidiano. Esta é a razão pela qual, frente à estimulação simpática, o fluxo sanguíneo tireoidiano é reduzido, o que reduz a oferta de hormônio tireotrófico (TSH) para a glândula, o principal hormônio estimulante da sua atividade.

Histologicamente, a tireóide se caracteriza por apresentar **folículos**, que são estruturas globulares revestidas por uma camada única de células cúbicas (epitélio cúbico simples). Estas aumentam em número e tornam-se cilíndricas, quando a tireóide apresenta-se hiperativa, ocorrendo o contrário (tornam-se pavimentosas) quando a atividade tireoidiana encontra-se reduzida. Os **folículos tireoidianos**

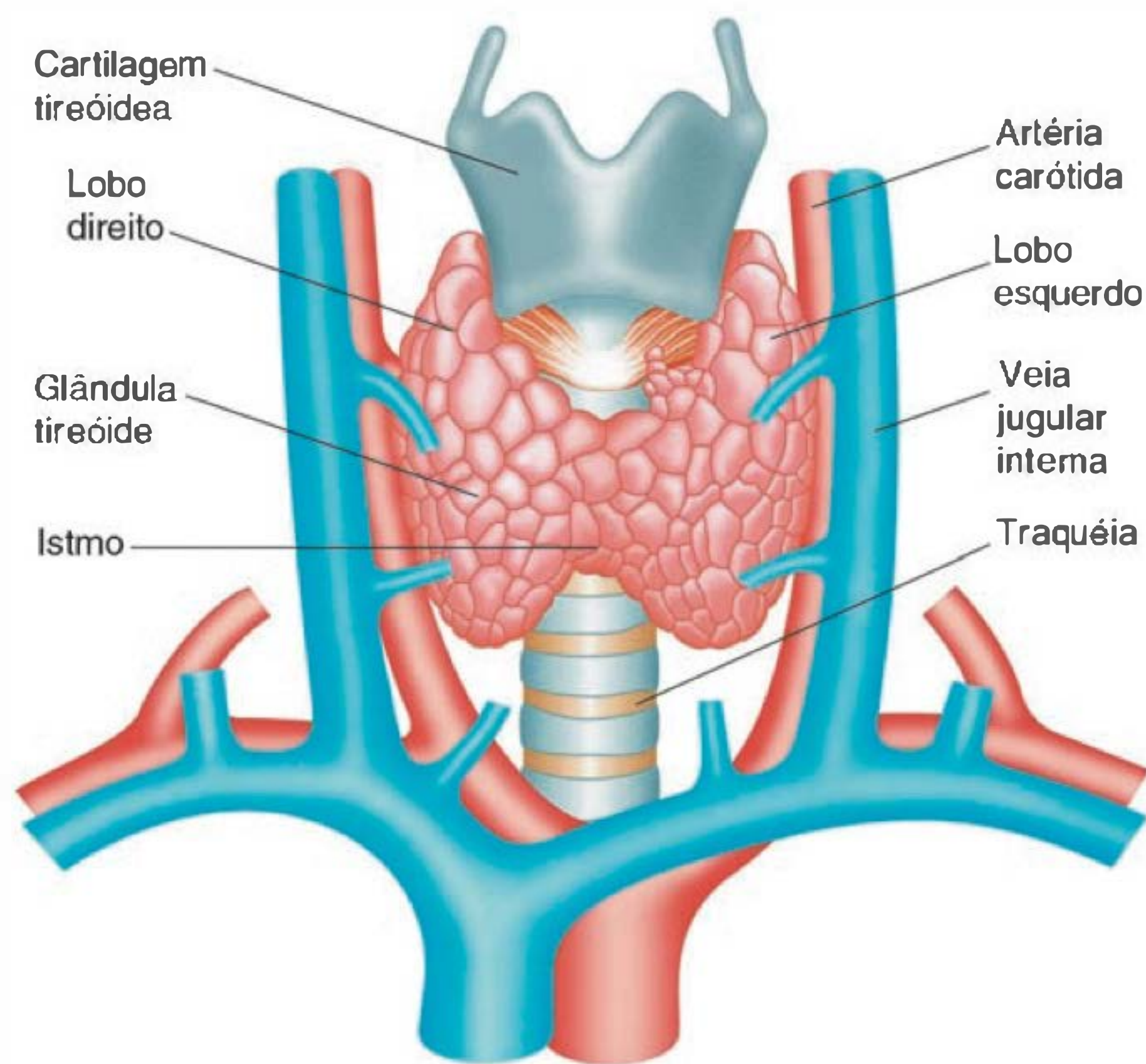


Fig. 49.1 Visão anterior da glândula tireóide, ilustrando sua morfologia, suas relações com a traquéia, irrigação e drenagem sanguínea.

são preenchidos por **colóide**, cujo principal componente é uma proteína, a **tireoglobulina (TG)** (Figura 49.2). É nas células foliculares que se inicia o processo de biossíntese dos HT (intracelular) e no colóide é que ela é concluída (extracelular), de forma que o T3 e o T4, que são os principais HT elaborados, permanecem no interior da tireoglobulina até se iniciar o processo de secreção hormonal.

Entre os folículos encontram-se também células, de origem embriológica distinta das células tireoidianas, conhecidas como **células C** ou **parafoliculares**. Estas são responsáveis pela produção de **calcitonina**, hormônio relacionado ao metabolismo do cálcio.

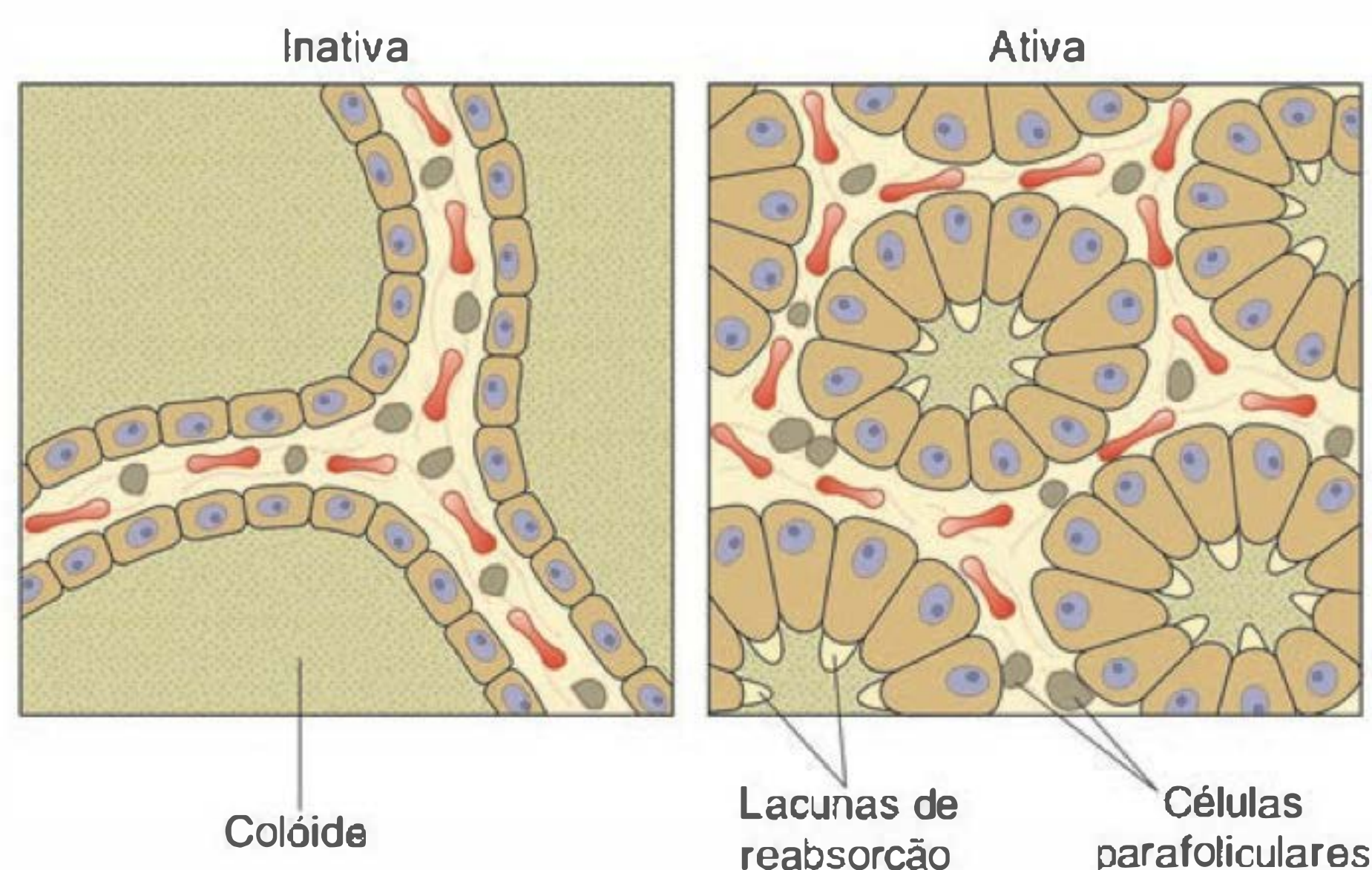


Fig. 49.2 Esquema representativo de um corte histológico de uma glândula tireóide mostrando os folículos tireoidianos preenchidos por colóide e revestidos pelas células foliculares tireoidianas; à esquerda, tem-se a representação de folículos de uma glândula tireóide inativa (epitélio pavimentoso) e à direita de uma tireóide hiperativa (epitélio cilíndrico).

BIOSSÍNTESE DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Duas substâncias são essenciais para a biossíntese dos HT: o **iodo** e a **tireoglobulina**.

Iodo. Os HT são compostos que apresentam iodo na sua composição, o que torna clara a dependência de um suprimento alimentar adequado de iodo para garantir que sejam sintetizados em quantidades apropriadas. Assim, a baixa ingestão alimentar de iodo limita a síntese dos HT, reduzindo suas concentrações circulantes e os seus efeitos biológicos, condição conhecida como hipotireoidismo. Em populações onde o aporte diário de iodo é insuficiente, observa-se aumento do volume da tireóide, caracterizando o bócio endêmico, o que será explicitado adiante.

Na natureza, a principal fonte de iodo são os produtos de origem marinha. No entanto, levando-se em consideração a variabilidade de hábitos alimentares em todo o planeta, definiu-se como estratégia para garantir a oferta adequada de iodo a iodetação do sal de cozinha.

O iodo ingerido é reduzido a iodeto no trato digestório, por ação de bactérias, sendo absorvido no intestino delgado. Portanto, é na forma de iodeto que o iodo se apresenta na circulação, de onde é removido pela tireóide e utilizado para a biossíntese hormonal.

Tireoglobulina. É uma glicoproteína de alto peso molecular (~660 kDa), constituída de duas subunidades. É sintetizada exclusivamente na célula tireoidiana e secretada para o interior dos folículos tireoidianos, em resposta à ação do TSH. Ela apresenta vários resíduos do aminoácido **tirosina**, os quais, durante o processo de síntese de HT, sofrem iodação, razão pela qual é considerada a matriz para a biossíntese desses hormônios, bem como o reservatório dos mesmos.

BIOSSÍNTESE DAS IODOTIRONINAS

Este processo inicia-se com a captação de iodeto pela porção basal da célula folicular tireoidiana e envolve várias etapas, descritas a seguir:

1. **Captação de iodeto:** A captação de iodeto (I^-) pelas células foliculares tireoidianas ocorre contra um gradiente eletroquímico, em virtude de o potencial de repouso da célula tireoidiana ser negativo, e por ela apresentar teor elevado de iodeto. Esse processo depende de uma proteína chamada **NIS** (co-transportadora de Na^+/I^-), que promove a entrada de iodeto utilizando a força movente do Na^+ , o qual adentra a célula a partir do gradiente de $[Na^+]$, gerado pela atividade da bomba Na^+/K^+ . Uma vez no interior da célula tireoidiana, o iodeto dirige-se à sua porção apical.
2. **Oxidação do iodeto:** O iodeto é, a seguir, oxidado pela enzima **tireoperoxidase (TPO)**, que se localiza no pólo apical da célula folicular; este processo depende de um **sistema gerador de peróxido**, também localizado nesta região. Em paralelo à oxidação do iodeto, a TPO também oxida um ou dois sítios de algumas tirosinas, presentes na TG, criando-se condições para que o iodo oxidado aí se incorpore. Quando uma molécula de iodo é incorporada à tirosina, gera-se a **moniodotirosina (MIT)**; quando dois iodetos se incorporam, temos a **diiodotirosina (DIT)**. Recente-

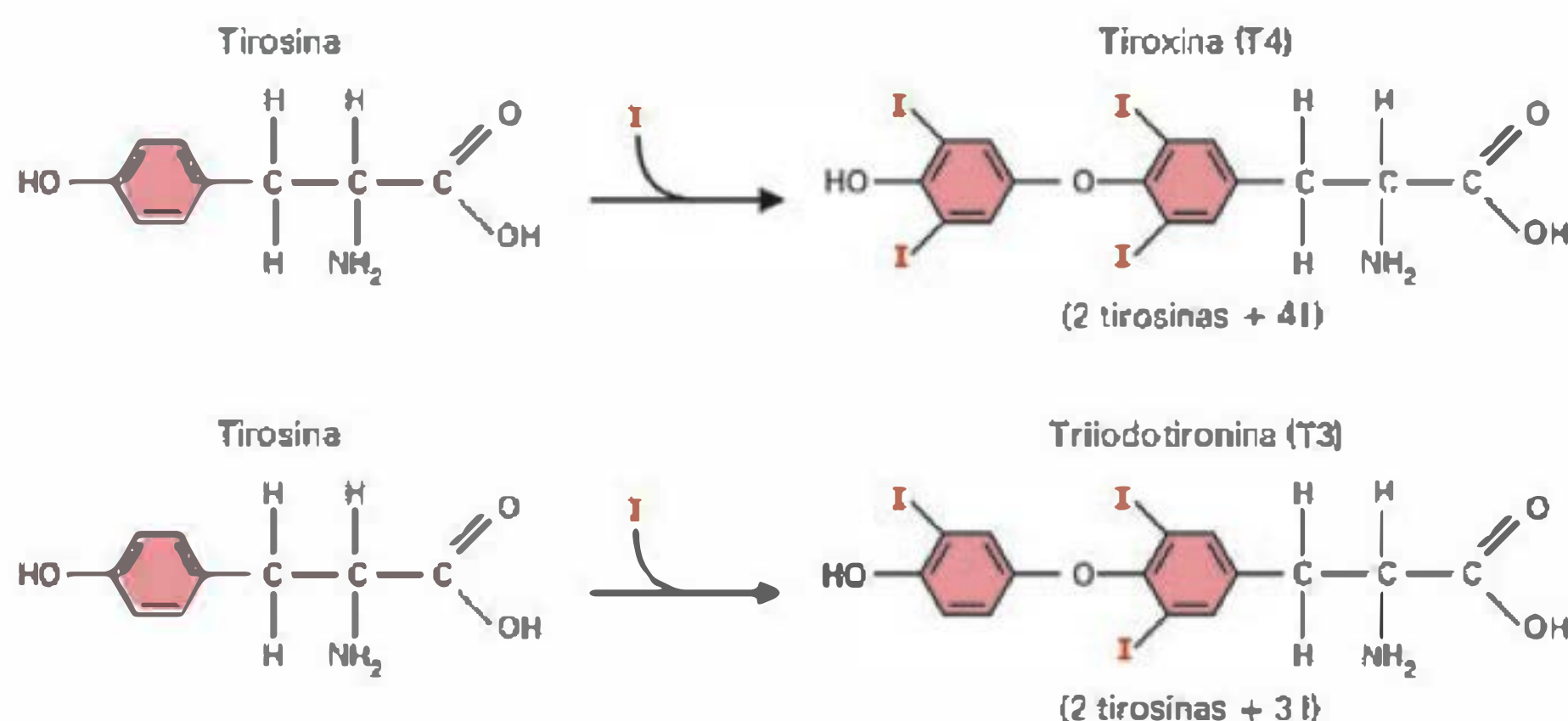


Fig. 49.3 Esquema mostrando o processo de iodação da tirosina, presente na molécula da tireoglobulina do colóide, e seu posterior acoplamento gerando T₄ e T₃.

mente evidenciou-se a presença de uma proteína, a **pendrina**, que é um canal de ânions localizado na membrana apical da célula folicular tireoidiana, cuja função seria a de permitir a passagem do iodeto da célula para a luz do folículo, onde seria oxidado e incorporado à TG. Esse processo de incorporação do iodo à TG é conhecido como **organificação do iodo** ou **iodação da TG**.

3. **Acoplamento das iodotirosinas:** Algumas das MITs e DITs formadas e ainda na molécula de tireoglobulina sofrem acoplamento, processo também catalisado pela TPO e que gera tironinas iodadas (duas tirosinas = uma tironina). O acoplamento de uma MIT com uma DIT leva à geração de tironinas contendo três iodios (a triiodotironina — T₃ e a triiodotironina reversa, T₃ reverso — rT₃), enquanto o acoplamento de duas DITs resulta na geração da tetraiodotironina ou tiroxina (T₄) (Figura 49.3). O acoplamento de duas MITs gera T₂ (diiodotironina), que de modo semelhante ao rT₃ não apresenta efeito biológico significativo, já que os receptores nucleares dos HT apresentam baixa afinidade e especificidade a essas moléculas. Essas moléculas geradas permanecem no colóide, presas à TG.

Todas as proteínas envolvidas nessas etapas, desde a tireoglobulina, têm sua síntese estimulada pelo TSH. Essa é a razão pela qual a função tireoidiana depende desse hormônio hipofisário.

Secreção dos hormônios tireoidianos

Para que os HT atinjam a circulação sanguínea, esses devem ser removidos da tireoglobulina e para tal, os seguintes passos devem ocorrer:

1. **Endocitose de colóide:** Esse processo (captação de colóide) depende da atividade das microvilosidades presentes na membrana apical das células foliculares. Essas expansões citoplasmáticas, direcionadas ao colóide, apresentam movimentos cuja intensidade está relacionada à atividade da célula tireoidiana. A movimentação dessas microvilosidades faz com que suas extremidades apicais se fundam, e o resultado é a formação de vesículas, contendo colóide (TG), que, agora, se incorporam ao citoplasma.

2. **Proteólise da TG:** As vesículas contendo colóide se fundem aos lisossomos, que provocam hidrólise da molécula de TG, com subsequente liberação de T₃, T₄, rT₃, T₂, MITs e DITs. A maior parte das MITs e DITs geradas sofre ação de desidases tireoidianas, sendo as tirosinas e os iodios liberados e, na sua grande maioria, reutilizados pela glândula.
3. **Secreção hormonal:** T₃ e T₄ liberados da TG, em função da sua relativa lipossolubilidade, saem da célula tireoidiana, difundindo-se através da membrana e caem na corrente sanguínea. Parte do T₃ que deixa a tireóide também é produto da desidatação intratireoidiana de T₄. Cerca de 75% da produção hormonal tireoidiana correspondem ao T₄, sendo os 25% restantes representados pelo T₃. No entanto, como veremos adiante, grande parte do T₄ circulante sofre desidatação em tecidos periféricos gerando T₃, o qual passa para a circulação, contribuindo assim para a manutenção da concentração deste hormônio no sangue.

Em função da sua baixa hidrossolubilidade, o transporte dos HT pela corrente sanguínea depende da sua interação com proteínas específicas, com as quais as várias formas de HT apresentam grande afinidade.

Da mesma forma que a biossíntese, todas as etapas da secreção tireoidiana dependem do TSH, conforme ilustrado na Figura 49.4.

Mutações ou alterações na atividade de qualquer uma das proteínas envolvidas nessas etapas levam à interrupção, ou redução acentuada, da síntese e secreção de HT. Nessa situação ocorre redução dramática da concentração plasmática e dos efeitos biológicos dos HT sobre os diferentes tecidos em que atuam, caracterizando o quadro de **hipotireoidismo**. Deve-se, contudo, salientar que nesses casos ocorre elevação da secreção de TSH, conforme

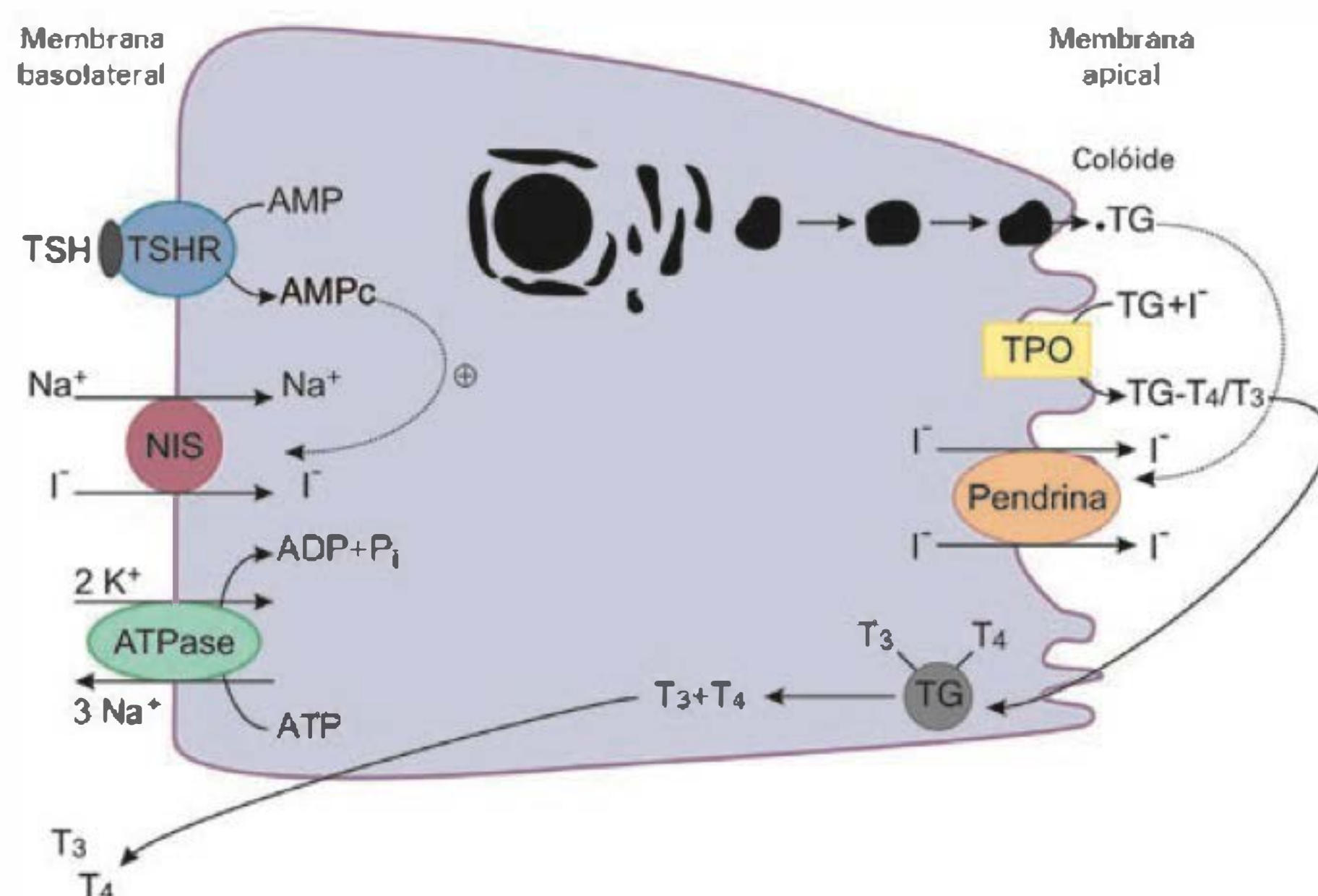


Fig. 49.4 À esquerda temos a membrana basolateral da célula folicular tireoidiana, mostrando: (a) a interação do TSH com o seu receptor de membrana (TSHR), cujo resultado é a elevação dos níveis intracelulares de AMPc; (b) o co-transportador Na⁺/I⁻ (NIS); e (c) a ATPase Na⁺/K⁺. À direita temos a membrana apical da célula folicular com suas microvilosidades direcionadas ao colóide, mostrando: (a) a tireoperoxidase (TPO), que oxida o iodeto e incorpora o iodo na molécula de tireoglobulina (TG); e (b) a pendrina, canal de ânions através do qual o iodeto tem acesso ao colóide.

será explicitado adiante, com conseqüente hipertrofia da tireóide; em outras palavras, a hiperatividade tireoidiana coexiste com o hipotireoidismo.

TRANSPORTE PLASMÁTICO

Mais de 99% dos HT se apresentam ligados a proteínas transportadoras plasmáticas, as quais determinam a porcentagem de hormônio livre (que é o que exerce efeito biológico) presente na circulação. Essas proteínas são: a **TBG** (*thyroid hormone binding globulin* ou globulina transportadora de hormônios tireoidianos), a **TBPA** (*thyroid hormone binding pre-albumin* ou pré-albumina transportadora de hormônios tireoidianos ou transtiretina — TTR) e a **albumina**. A TBG e a TTR apresentam maior afinidade ao T4 que ao T3, de modo que, em termos percentuais, há mais T3 (cerca de 10 vezes) do que T4 circulando na forma livre; já a albumina liga-se tanto ao T4 quanto ao T3, bem como a outros hormônios como os glicocorticóides e os esteróides sexuais. À medida em que os HT vão sendo carreados na circulação, eles se dissociam e se associam novamente às proteínas transportadoras plasmáticas, o que permite que sejam transportados a grandes distâncias. Quando os HT se dissociam das proteínas transportadoras, ficam na forma livre, tornando-se disponíveis, por um curto período de tempo, para os seus tecidos-alvo, onde vão exercer os seus efeitos biológicos. Quando ocorre elevação da fração livre de HT na circulação, ajustes fisiológicos são desencadeados para a sua correção dentro dos limites da normalidade (ver adiante). Quando há falhas nesse sistema de ajuste, ocorre aumento da concentração de HT livre na circulação, de modo que os seus efeitos biológicos nos tecidos tornam-se exacerbados, o que resulta no quadro de hipertireoidismo.

Há alguns mecanismos que limitam a ação biológica dos HT: os mais conhecidos são os de inativação dos mesmos, o que denominamos **metabolização hormonal**.

METABOLIZAÇÃO DAS IODOTIRONINAS

Os HT, após exercerem seus efeitos biológicos, são metabolizados, principalmente, no fígado e rins, o que resulta na geração de produtos inativos. Um dos processos de metabolização é a **conjugação hepática** dos HT com sulfatos e glicuronatos, forma pela qual eles passam a compor a bile, sendo eliminados pelas fezes. Processo similar ocorre no rim, quando então os conjugados de HT são eliminados pela urina. Podem também sofrer **desaminação e descarboxilação oxidativa**, gerando TETRAC (ácido tetraiodotiroacético) a partir do T4 e TRIAC (ácido triiodotiroacético) a partir do T3, ou ainda sofrerem **hidrólise da sua ligação éter**. Entretanto, um desses processos, a **desiodação**, pode gerar tanto produtos inativos (rT3 e T2) bem como produtos (T3) que apresentam atividade maior que o seu precursor (T4). Assim, o T4 pode ser desiodado e gerar um produto inativo, o T3 reverso, mas também pode gerar T3, que apresenta atividade biológica muito maior que a do T4.

Desiodação. O processo de desiodação do T4 ocorre por meio de enzimas conhecidas como **desiodases**, que se apresentam nas isoformas classificadas como D1, D2 e D3. As D1 e D2 geram T3 a partir de T4, e os tecidos que apresentam maior expressão de D1 (fígado, rins, músculo

esquelético, bem como os leucócitos) exercem predominantemente o papel de exportadores deste hormônio para a circulação, sendo os responsáveis pela maior parte do T3 presente na circulação. Dessa forma, a redução da atividade desta enzima que ocorre, por exemplo, em situações de estresse físico e emocional, leva à diminuição da taxa de T3 circulante (síndrome do T3 baixo). Por sua vez, hipófise, sistema nervoso central, placenta, tecido adiposo marrom, que apresentam expressão elevada de D2, exportam T3, que é preferencialmente utilizado no próprio tecido, embora estudos recentes tenham apontado a D2 como importante também para a manutenção dos níveis circulantes de T3.

Ao contrário da D1, que tem sua atividade estimulada pelos HT, a atividade e a expressão de D2 é bastante reduzida na presença deles, e aumentada na vigência do hipotireoidismo, quadro em que, conforme mencionado anteriormente, ocorre redução da concentração plasmática de HT, com conseqüente redução de seus efeitos biológicos. Esse mecanismo permite que tecidos, como hipófise e SNC, mantenham suas concentrações intracelulares de T3, mesmo na vigência de uma elevação ou redução da oferta de HT, o que é de uma importância biológica significativa, em função do papel desses tecidos como reguladores centrais dos processos biológicos (Figura 49.5).

A D3 converte T4 a rT3 e T3 a T2, sendo responsável, portanto, pela inativação biológica dos HT. Essa enzima tem sua atividade elevada em situações de hipertireoidismo e é bastante expressa no período embrionário, bem como logo após o nascimento. Nesses períodos do desenvolvimento vários tecidos ainda não atingiram a sua maturação completa e o aporte de HT deve estar dentro de limites fisiológicos para que a expressão dos genes que controlam seus genes-alvo seja adequada.

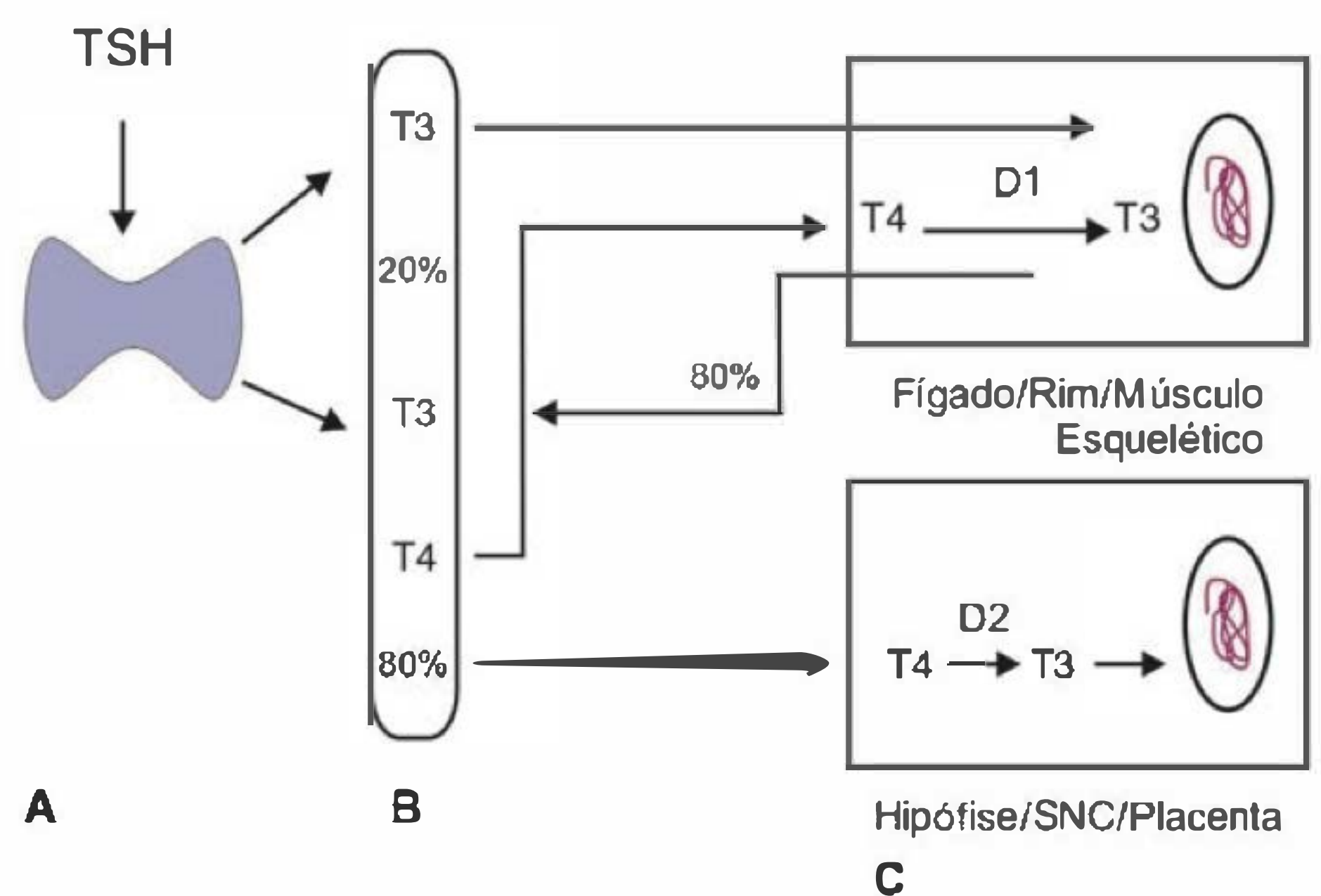


Fig. 49.5 (A) Ação do TSH sobre a tireóide, cujo resultado é a secreção de ~80% de T4 e de ~20% de T3, para o líquido extracelular (LEC) representado em (B). O T3 e o T4 penetram nos tecidos (C), onde o T4 sofre desiodação a T3. Observe que o T3 gerado nos tecidos hepático, renal e muscular esquelético retorna ao LEC, contribuindo com 80% do T3 circulante. O T3 gerado no tecido hipofisário, SNC e placenta é, preferencialmente, utilizado localmente. D1 = desiodase 1; D2 = desiodase 2; TSH = hormônio estimulador da tireóide.

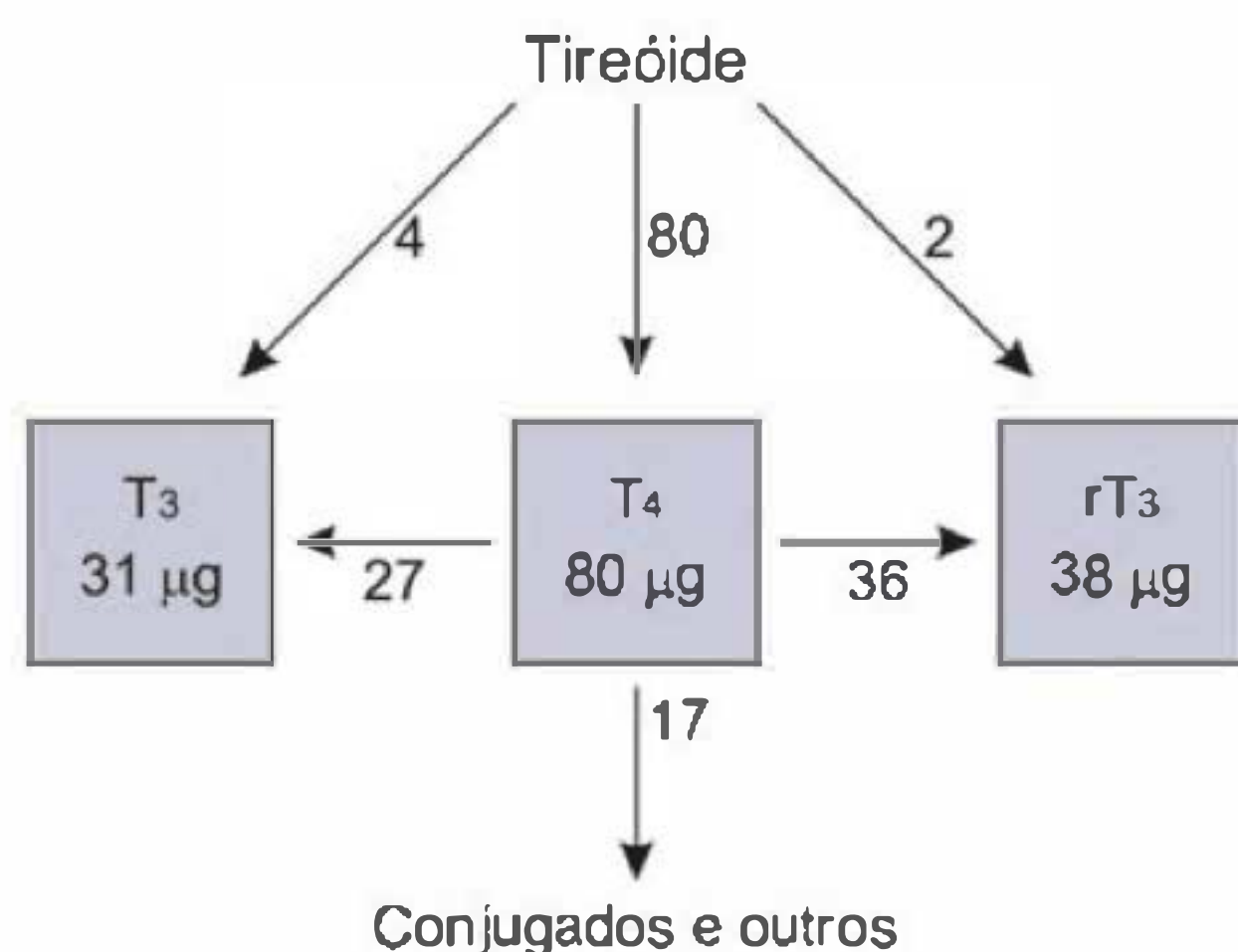


Fig. 49.6 Secreção e interconversão dos HT em adultos normais.

Em resumo, tanto T3 e T4, considerados os hormônios tireoidianos metabolicamente ativos, quanto rT3 e T2 (considerados inativos) encontram-se no plasma, e suas concentrações podem ser aferidas e utilizadas para a interpretação de diferentes condições clínicas. A Figura 49.6 mostra a secreção tireoidiana e a interconversão periférica dos HT em adultos normais. Observa-se que a maioria do T3 e do rT3 é gerada a partir da desiodação do T4.

REGULAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA

Sistema hipotálamo-hipófise-tireóide

A função tireoidiana é regulada fundamentalmente pelo hormônio tireotrófico (TSH – *thyroid stimulating hormone*), produzido pela adeno-hipófise, o qual estimula todas as etapas de síntese e secreção de HT, bem como a proliferação das células foliculares tireoidianas, conforme ilustrado na Figura 49.7.

A síntese e a secreção de TSH encontram-se sob o controle: (a) de dois hormônios hipotalâmicos, o hormônio liberador de TSH (TRH) e a somatostatina (SS ou GHRIH), os quais atuam em células específicas da adeno-hipófise

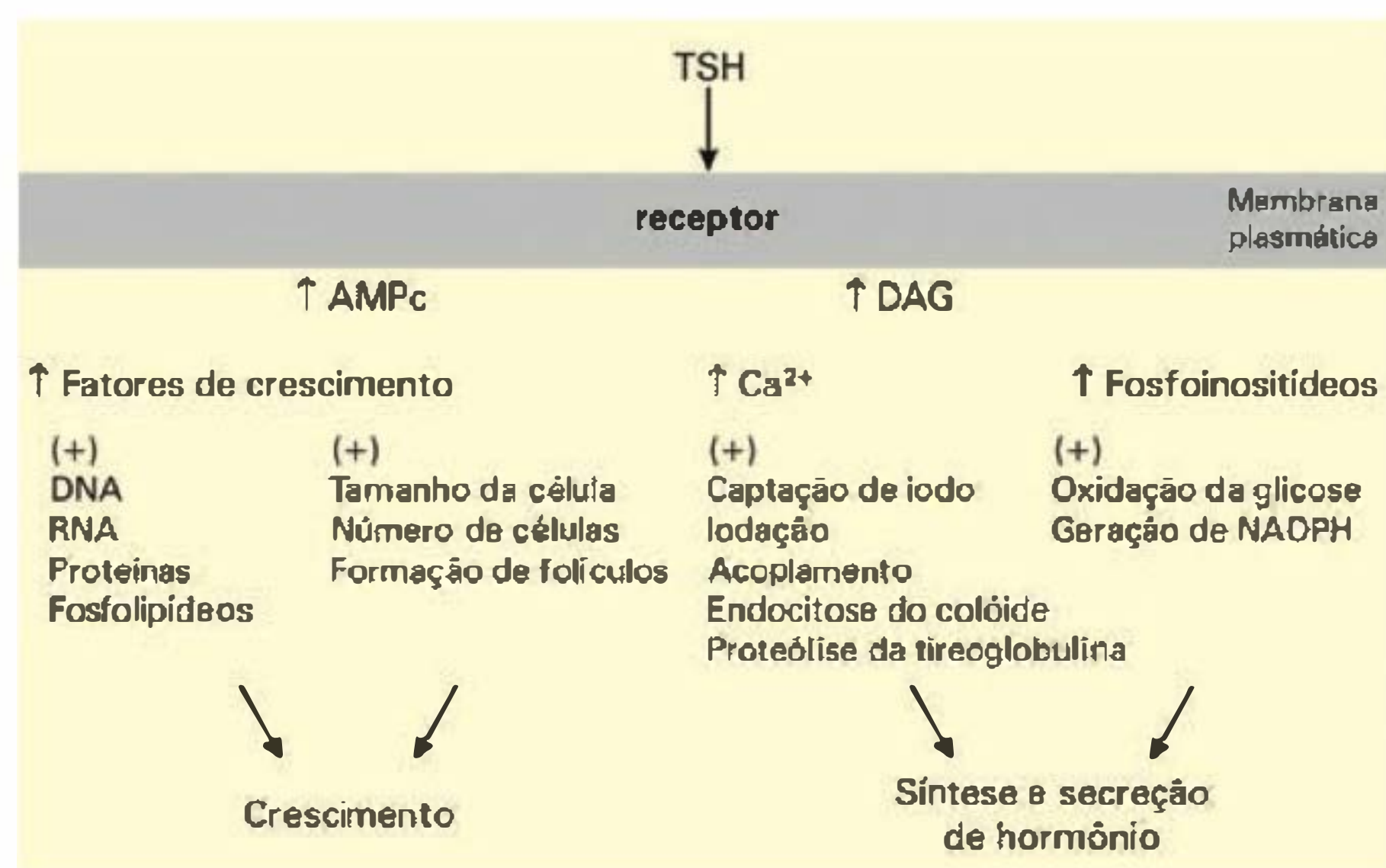


Fig. 49.7 Vias de sinalização envolvidas na ação do TSH sobre a célula folicular tireoidiana. Observa-se que a interação do TSH com seu receptor de membrana ativa tanto a via de sinalização que envolve o AMPc quanto a dos fosfoinositídeos, embora a primeira seja considerada a predominante. DAG = diacilglicerol; AMPc = adenosina monofosfato cíclica.

responsáveis pela síntese e secreção de TSH, os **tireotrofos**, estimulando ou inibindo, respectivamente, a síntese e a secreção de TSH; assim como (b) dos HT, os quais exercem efeitos diretos nos tireotrofos, reduzindo sua secreção, bem como sobre o hipotálamo, reduzindo a secreção de TRH e estimulando a de SS. A secreção do TSH resulta, portanto, do efeito desses hormônios sobre os tireotrofos.

Esse mecanismo de controle da função tireoidiana, que é desencadeado pela própria concentração plasmática dos HT e do qual participa o sistema **hipotálamo-hipófise-tireóide** (HHT), é conhecido como **mecanismo de retroalimentação negativa** ou de **feedback negativo**. Depende-se, portanto, que, mesmo em concentrações fisiológicas, os HT exercem efeito modulador inibitório sobre a secreção de TRH e TSH. Dessa forma, a elevação da concentração plasmática dos HT provoca uma maior inibição da secreção desses dois hormônios, o que leva à redução da secreção hormonal tireoidiana. Ao contrário, a redução das concentrações plasmáticas de HT leva à menor inibição da secreção hipofisária de TSH e hipotalâmica de TRH, o que provoca estimulação da função tireoidiana e elevação da concentração plasmática de HT, conforme ilustrado na Figura 49.8. A SS também participa desse processo, já que tem sua secreção aumentada pelo HT. O principal HT circulante que exerce o efeito de *feedback* negativo sobre esse sistema é o T4, que é desiodado a T3 no hipotálamo e hipófise (Figura 49.8).

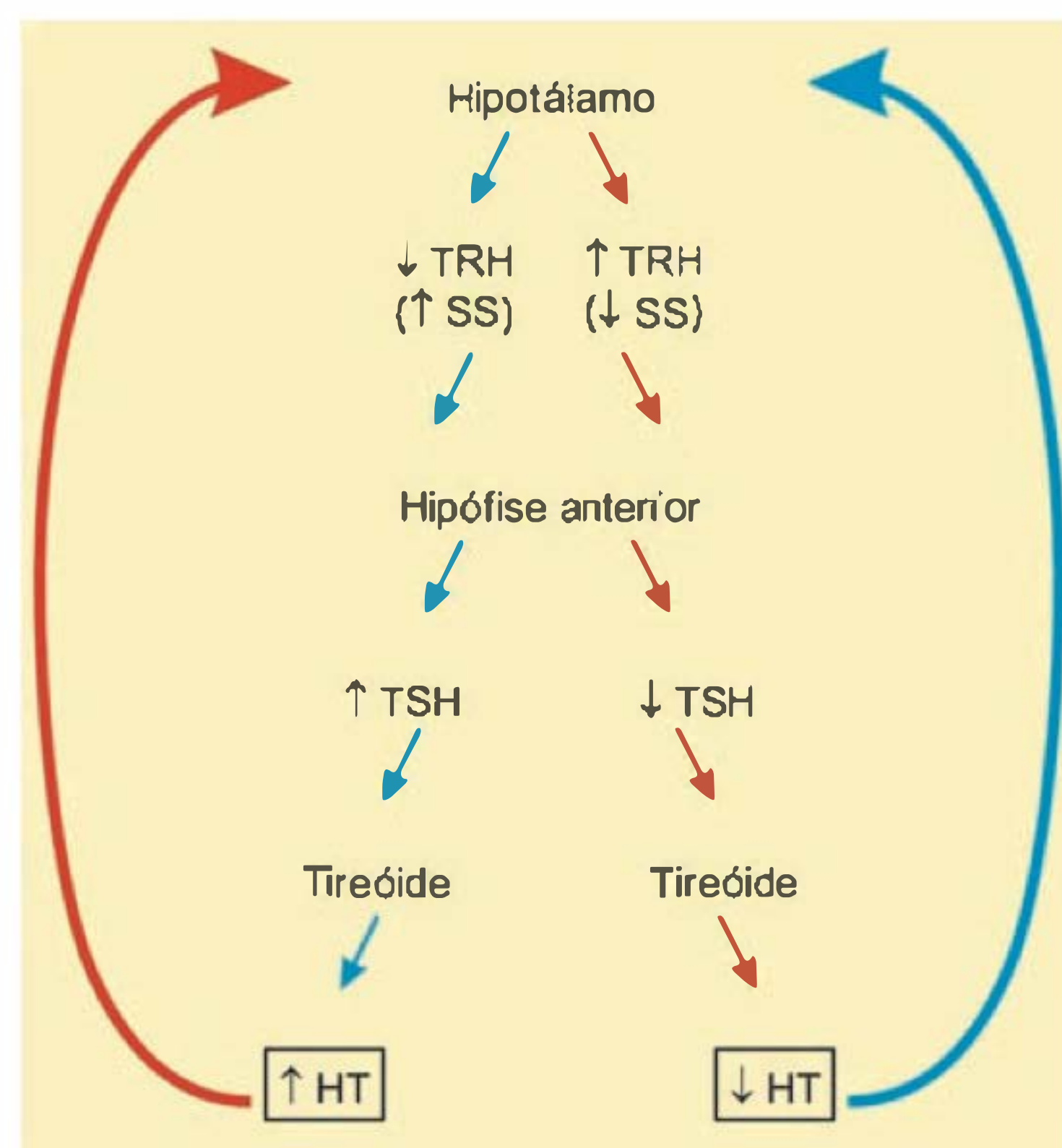


Fig. 49.8 Observa-se que a queda da concentração plasmática de HT aciona os mecanismos representados pelas setas azuis, o que resulta no aumento da liberação de TRH, TSH e consequente estimulação tireoidiana, com elevação dos HT circulantes. O contrário ocorre quando a concentração plasmática de HT encontra-se acima dos limites fisiológicos, o que aciona os mecanismos representados pelas setas vermelhas, cujo resultado é diminuição de TRH, aumento de SS, redução de TSH e menor estimulação tireoidiana, ajustando assim a concentração plasmática destes aos valores fisiológicos. TSH = hormônio estimulador da tireóide; HT = hormônios tireoidianos; SS = somatostatina; TRH = hormônio liberador de tireotrofina.

Iodo

A tireóide também sofre modificações na sua função em decorrência da oferta de iodo pela dieta. Sabe-se que a redução da ingestão de iodo leva à diminuição da síntese de HT, cujo resultado é a elevação da secreção de TRH e TSH. O TSH, por sua vez, ao interagir com seus receptores de membrana nas células foliculares, desencadeia sinais intracelulares que resultam em: (1) aumento da síntese de fatores de crescimento, como IGF-I: daí seus efeitos proliferativos sobre as células foliculares; (2) aumento da síntese de TG e de enzimas envolvidas na biossíntese de HT, como a NIS e TPO, as quais, embora se apresentem com sua expressão elevada, não são capazes de aumentar a síntese de HT em função da redução da iodemia; e (3) aumento da atividade das microvilosidades e da atividade lisossomal, o que leva ao aumento da secreção tireoidiana. A quantidade de HT presente no colóide é suficiente para manter a concentração de HT circulante dentro da normalidade por períodos relativamente longos de tempo, dependendo do grau de atividade do indivíduo. Quando esse estoque hormonal se esgota, a concentração de HT no plasma torna-se praticamente nula e o resultado é a elevação ulterior do TSH que continua a exercer efeitos proliferativos sobre a tireóide. Esta aumenta em peso e volume, fenômeno conhecido como **bócio endêmico**.

O aumento do aporte de iodo, por outro lado, leva a efeitos que dependem da dose e da duração da sua administração. Assim, a elevação moderada da ingestão de iodo e por curto período de tempo leva, inicialmente, a um aumento da síntese de HT. Por outro lado, a administração aguda de doses excessivas de iodo provoca inibição da atividade tireoidiana, fenômeno conhecido como efeito Wolff-Chaikoff.

O mecanismo pelo qual o excesso de iodo provoca inibição da atividade tireoidiana ainda não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que o excesso de iodo possa saturar os sítios da TPO, ou ainda reduzir a atividade da NIS. Nessa condição observa-se também redução da expressão do TSH e da NIS, o que, em parte, explica esse fenômeno, que ocorre apenas por um curto período de tempo, ocorrendo logo a seguir o escape desse efeito.

Outros fatores

Algumas condições, por provocarem, indiretamente, alterações na concentração dos HT livres no plasma, levam a respostas reguladoras do sistema HHT. Assim, na gravidez, o aumento da concentração de estrógenos circulantes causa redução da taxa de metabolização das proteínas transportadoras de HT (TBG, TTR e albumina), elevando a sua meia vida ($t_{1/2}$) e a sua concentração plasmática. Por conseguinte, a taxa de HT livres se reduz, o que gera aumento na atividade do sistema HHT e elevação da concentração de HT livres circulantes até a normalização. Um segundo fator a se considerar na gravidez é a elevação da secreção do hormônio placentário gonadotrofina coriônica (GCH) que, pela sua elevada semelhança estrutural com a molécula de TSH, passa a ser reconhecido pelos receptores de TSH presentes nas células foliculares tireoidianas e a estimular a sua atividade.

Os estrógenos também aumentam a secreção hipofisária de TSH em resposta ao TRH, mecanismo que parece ser devido ao aumento da expressão de receptores de TRH nos tireotrofos.

Os glicocorticóides, por outro lado, levam à diminuição da função tireoidiana por reduzirem a resposta do TSH ao TRH, possivelmente por promoverem diminuição da expressão de receptores de TRH nos tireotrofos. Em paralelo a essa ação inibitória central, o cortisol exerce um efeito inibidor sobre a atividade da D1, de modo que a conversão periférica de T4 a T3 fica reduzida, bem como a concentração plasmática de T3.

MECANISMO DE AÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Apesar da sua relativa solubilidade no meio lipídico, soube-se recentemente que o acesso dos HT às suas células-alvo depende fundamentalmente de proteínas transportadoras específicas (para T3 e T4) localizadas na membrana plasmática. Nessas células os HT são reconhecidos por proteínas nucleares, os receptores de HT (TR), que são fatores transcricionais pertencentes à superfamília dos receptores nucleares, à qual pertencem os receptores de glicocorticóides (GR), estrógenos (ER), vitamina D (VDR), de retinóides (RXR), entre outros. Os TRs, como qualquer fator transcricional, reconhecem seqüências específicas na região promotora de genes-alvo dos HT, conhecidas como elementos responsivos aos HT (*thyroid response element* —TRE), às quais se ligam, para posteriormente interagirem com o T3.

Há duas isoformas de TRs, o TR α e o β , que, por ação de enzimas específicas, sofrem clivagens alternativas (*splicing* alternativo), gerando outras isoformas, sendo as principais TR α 1, TR α 2, TR β 1 e TR β 2 (Figura 49.9).

O TR α 2 é uma proteína que apresenta domínio de ligação ao DNA (DBD), mas possui uma seqüência carboxi-terminal que faz com que ele perca a sua capacidade de ligação aos HT, ou seja, ele se liga à região promotora de genes-alvo, sem contudo responder ao T3, exercendo um efeito dominante negativo, já que impede que isoformas de

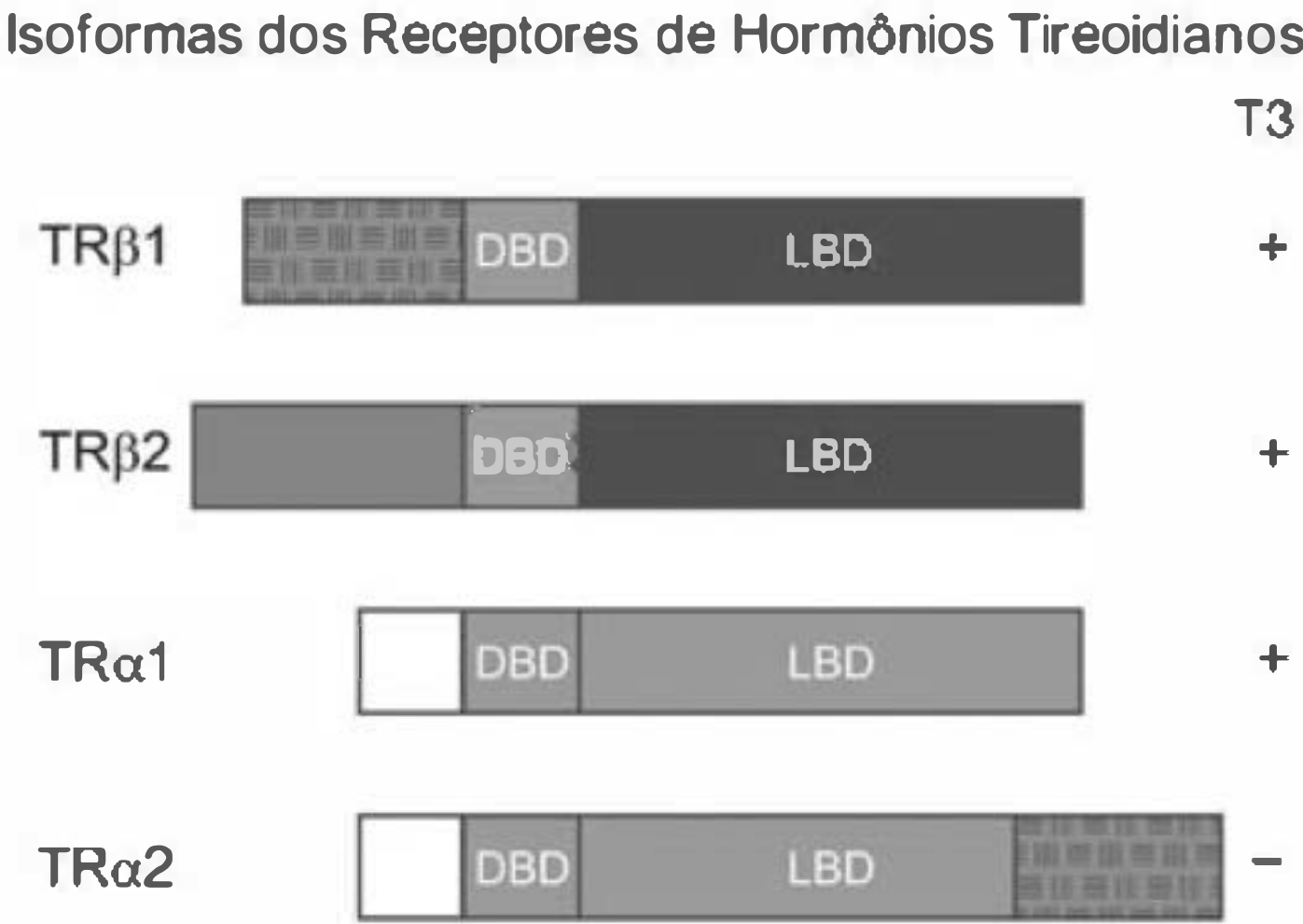


Fig. 49.9 Isoformas mais comuns dos receptores dos HT (TR α 1, α 2, β 1 e β 2). As siglas DBD (*DNA Binding Domain*) e LBD (*Ligand Binding Domain*) representam os domínios de ligação ao DNA e ao ligante, respectivamente. Os sinais + e – representam, respectivamente, a capacidade de ligação ou não ao ligante (T3). HT = hormônios tireoidianos.

TRs responsivas ao T3 se ligem nessas regiões. Essa isoforma é bastante expressa no período embrionário, quando a concentração intracelular de HT tem que ser finamente regulada em função do importante papel que eles exercem no desenvolvimento de vários órgãos e sistemas, em especial do sistema nervoso central.

Os TRs se apresentam na região promotora dos seus genes-alvo principalmente na forma de dímeros. Quando se dimerizam entre si (TR-TR) temos os homodímeros, mas são encontrados, principalmente, na forma de heterodímeros, sendo o RXR o componente mais freqüente desses dímeros (RXR-TR) (Figura 49.10A).

Quando o hormônio se liga ao seu receptor, ele ativa ou inibe (dependendo do gene) a transcrição de genes específicos e, portanto, a síntese de proteínas específicas, que são as responsáveis pelos efeitos biológicos (Figura 49.10B).

Esse mecanismo de ação é denominado **genômico**. O T3 é o seu principal mediador, já que os receptores de HT apresentam maior afinidade e especificidade a este que ao

T4 (em torno de 10 vezes). Ainda, o T3 apresenta efeito biológico cerca de 4-5 vezes maior que o T4. Essas duas considerações, mais o fato de que a maior parte do T4 secretado é convertida periféricamente a T3, fizeram com que este último passasse a ser considerado o principal HT, e o T4 um pró-hormônio. Entretanto, existem efeitos dos HT, que ocorrem muito rapidamente, e na presença de bloqueadores da transcrição gênica, o que indica que esses também exerçam ações não genômicas. Essas ações são mediadas principalmente por T4, rT3 e T2 e são evidenciadas em mitocôndrias, no citoesqueleto, na membrana celular, bem como na atividade de algumas **quinases**.

FUNÇÕES

Metabólicas

Gerais. Os HT são um dos principais reguladores da taxa metabólica basal, sendo imprescindíveis para a manutenção da temperatura corporal. Eles ativam tanto a síntese

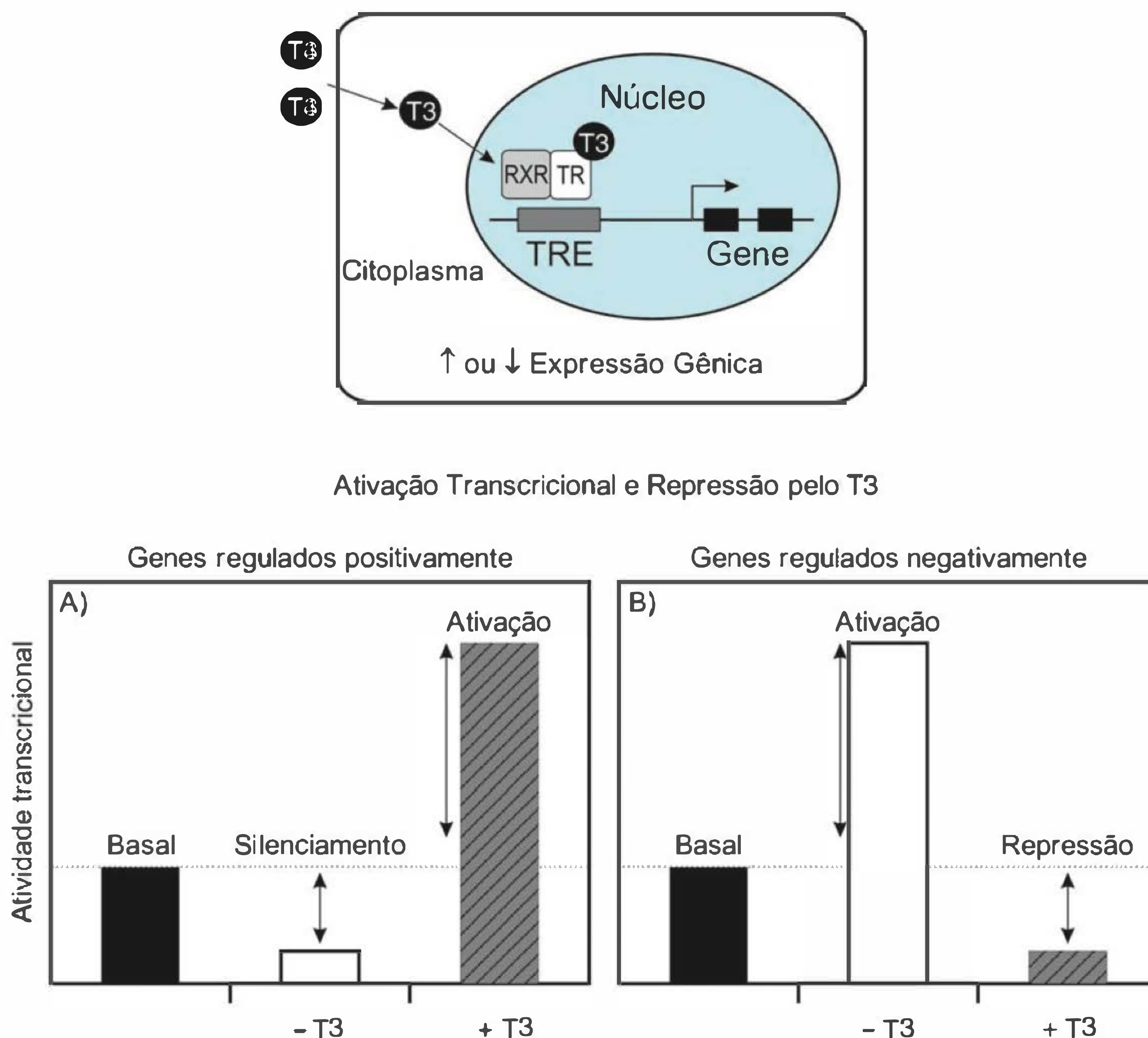


Fig. 49.10 Representação esquemática de genes que são induzidos ou reprimidos pelo T3, onde a coluna escura representa a atividade transcricional basal de ambos. Em A observa-se que a redução do T3 leva a uma diminuição da expressão basal desse gene, ocorrendo o contrário quando há um excesso de T3; diz-se, portanto, que esse gene é regulado positivamente (induzido) pelo T3. Em B temos a representação de um gene que é regulado negativamente pelo T3, já que a redução do T3 leva ao aumento da sua transcrição basal. RXR = receptor de ácido retinóico; TR = receptor do hormônio tireoidiano; TRE = elemento responsivo ao hormônio tireoidiano.

quanto a hidrólise de ATP, processos estes que levam à produção de calor. Suas ações calorigênicas envolvem: (a) a ativação de ciclos fúteis (ativação da síntese/degradação de carboidratos, da síntese/degradação de lipídios e da síntese/degradação de proteínas), processos que aumentam tanto a síntese quanto a hidrólise de ATP, processos que geram calor; (b) estímulo da síntese de proteínas desacopladoras da cadeia respiratória (UCPs), as quais impedem a formação do gradiente de H^+ necessário para que ocorra a síntese de ATP, o que promove a dissipação da energia na forma de calor; e (c) estímulo da transcrição de genes que codificam ATPases, como a bomba de Na^+/K^+ , bomba de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA) e cadeia pesada da miosina (MHCs), que, por hidrolisarem ATP, aumentam a produção de calor.

Dessa forma, compreende-se por que no hipotireoidismo, situação em que ocorre redução da concentração de HT na circulação e, portanto, dos seus efeitos fisiológicos, o indivíduo apresenta intolerância ao frio, com ativação de mecanismos que evitam a perda de calor, como vasoconstrição periférica, razão pela qual ocorre palidez e ressecamento da pele, com repercussões nos anexos cutâneos, como enfraquecimento dos cabelos e unhas. Ao contrário, no hipertireoidismo, a elevação da calorigênese ativa processos termolíticos para manutenção da temperatura corporal, como vasodilatação periférica, de modo que a cútis se apresenta mais avermelhada e umedecida, os cabelos mais brilhantes, unhas fortes, entre outras alterações.

Sobre o metabolismo lipídico. Os HT são potentes estimuladores da lipogênese no fígado, tecido adiposo marrom e branco e glândula mamária. Por outro lado, eles são muito mais eficientes em promover a lipólise nesses mesmos tecidos. O mesmo ocorre com o colesterol, já que os HT estimulam tanto a síntese quanto o catabolismo do colesterol, sendo que esta última ação predomina sobre a primeira.

Sendo assim, no hipotireoidismo observa-se aumento da massa gorda e da colesterolemia, enquanto no hipertireoidismo observa-se emagrecimento, cujo grau depende do estado hipertireóideo estabelecido, e redução da colesterolemia.

Sobre o metabolismo dos carboidratos. Os HT estimulam a absorção intestinal dos carboidratos e a produção hepática de glicose (gliconeogênese), que aumentam o aporte de glicose no plasma. Também aumentam a utilização de glicose pelas células, já que, por ativarem alguns ciclos de substratos que fazem parte da via glicolítica, reduzem a concentração de glicose livre intracelular, gerando-se assim um gradiente de glicose livre favorável à sua entrada na célula. Estimulam também a síntese da isoforma 4 do transportador de glicose (GLUT4), que é altamente expressa no tecido adiposo branco, marrom, músculo cardíaco e esquelético.

Sobre o metabolismo das proteínas. Os HT estimulam tanto a síntese quanto o catabolismo das proteínas. Esses efeitos são mais evidentes em tecidos como o muscular esquelético, que constitui o principal depósito de proteínas do organismo. No hipertireoidismo, há predomínio do catabolismo protéico, razão pela qual ocorre intensa fraqueza muscular. Esta alteração também se manifesta no indivíduo hipotireóideo, em função da redução da sua massa muscular, que ocorre em decorrência da diminuição da síntese protéica.

Crescimento e desenvolvimento

Hormônio do crescimento (GH) e fatores de crescimento. Os HT estimulam a transcrição do gene do GH (efeito genômico), levando ao aumento da síntese deste hormônio. Efeitos não genômicos sobre a expressão desse gene também vêm sendo descritos, o que determinaria maior estabilidade e eficiência de tradução do mRNA que codifica o GH. Há evidências de que eles também estimulam a síntese de receptores de GH.

Como o crescimento pós-natal depende basicamente da produção adequada de GH, nota-se a importância da manutenção da atividade tireoidiana dentro da normalidade nesse período do desenvolvimento. Assim, crianças hipotireóideas apresentam déficit de crescimento, que é prontamente restabelecido pela reposição de HT.

Os HT também aumentam a produção de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs) em tecidos como os músculos, independentemente das suas ações sobre o GH, bem como influenciam positivamente a produção de fator de crescimento neuronal (NGF) e IGF no sistema nervoso central, o que será explicado adiante.

Substância surfactante. No período fetal, os HT participam da regulação da síntese e secreção da surfactante pulmonar, cujo papel é diminuir a tensão superficial alveolar, evitando o colapso dos alvéolos pulmonares.

Metamorfose de anfíbios. Uma das primeiras evidências descritas de efeitos dos HT sobre o desenvolvimento vem de estudos em anfíbios, nos quais se demonstrou sua fundamental importância para a metamorfose de girino a rã. Esse processo é desencadeado pelos HT, os quais atuam promovendo proteólise em algumas regiões específicas (cauda) e estímulo da síntese protéica em outras (membros anteriores e posteriores).

Sistêmicas

Sistema nervoso. No período embrionário, o T3 é fundamental para a multiplicação celular e sinaptogênese no SNC, bem como para a mielinização neuronal, efeitos que decorrem do seu estímulo sobre a síntese de NGF. A vascularização do SN também depende de IGFs produzidos por estímulo do HT. No período neonatal, o T3 dá continuidade ao processo de sinaptogênese. Assim, a deficiência de produção de HT pelo feto traz repercussões extremamente graves para o desenvolvimento do SN, levando ao quadro de **cretinismo**, caracterizado por um extremo grau de retardamento mental. Essa deficiência pode ser detectada ao nascimento, perfurando-se o pé do recém-nascido para coleta de uma gota de sangue, na qual se dosa o TSH, o qual, se elevado, indica o hipotireoidismo congênito. Esse teste é denominado popularmente “teste do pezinho”, e é utilizado também para avaliação da concentração de fenilalanina, já que defeitos na sua metabolização levam à fenilcetonúria, outra causa de debilidade mental.

Caso o cretinismo seja constatado, o tratamento imediato com T3 pode fazer com que o quadro seja praticamente revertido, já que a sinaptogênese e a mielinização

poderão ser estimuladas, o que fará com que os neurônios, mesmo em número reduzido, possam estabelecer conexões sinápticas adequadas.

Na idade adulta, os HT são importantes para a manutenção da atividade do sistema ativador reticular ascendente (SARA), representado por um conjunto de fibras nervosas que partem da formação reticular do tronco encefálico para o córtex cerebral, determinando o nível de atenção, fator fundamental para a manutenção e desenvolvimento dos processos cognitivos (aprendizado). Esta é a razão pela qual, no hipertireoidismo, o excesso de atividade deste sistema gera um estado de alerta contínuo, o que se por um lado facilita o aprendizado, por outro leva à insônia, o que é extremamente prejudicial à saúde. No hipotireoidismo, a diminuição da atividade do SARA provoca dificuldade na aprendizagem e sonolência.

O aumento da excitabilidade do SNC induzido por hormônios tireoidianos pode decorrer de uma sensibilidade aumentada às catecolaminas. Sabe-se que os HT aumentam a expressão de receptores beta-adrenérgicos em alguns tecidos, como o cardíaco e adiposo, como será discutido adiante, e acredita-se que o mesmo ocorra no SNC.

Sistema cardiovascular. Os HT regulam a expressão de vários genes que codificam proteínas importantes para a função cardíaca. Dessa forma, os HT estimulam a síntese da isoforma α da cadeia pesada da miosina (α MHC), a qual, por apresentar atividade ATPásica elevada, confere maior velocidade de contração ao músculo cardíaco. Por outro lado, os HT reduzem a expressão da β MHC, de baixa atividade ATPásica. Aumentam a expressão da bomba de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (SERCA 2), que remove o Ca^{2+} do citoplasma, encurtando assim o tempo de contração do músculo cardíaco. Ainda aumentam a expressão das proteínas HCN2 e HCN4, que são canais de K expressos no nódulo sinusal, responsáveis pela atividade de marcapasso desta estrutura. Essas ações, em conjunto, são determinantes para a imposição da frequência cardíaca (FC). A expressão de α MHC, além de aumentar a velocidade de contração, determina aumento da força de contração e, portanto, do volume sistólico (VS). Essas são as razões pelas quais, no hipertireoidismo, o **débito cardíaco** ($\text{DC} = \text{FC} \times \text{VS}$) encontra-se elevado. No entanto, a pressão arterial média (PA) não se modifica devido à vasodilatação periférica reflexa que ocorre em virtude do efeito calorígeno dos HT, a qual diminui a resistência periférica total (RPT) ($\text{PA} = \text{DC} \times \text{RPT}$).

Além dessas ações diretas dos HT no músculo cardíaco, estes aumentam a expressão de receptores β -adrenérgicos neste tecido, sensibilizando-o à ação das catecolaminas, o que reforça os efeitos diretos dos HT descritos. Por outro lado, a expressão de GLUT4 e de mioglobina (Mb), que se apresenta aumentada no hipertireoidismo, possibilita maior afluxo de glicose para o músculo cardíaco, bem como maior oxigenação e remoção de espécies reativas de O_2 que são produzidas em paralelo à maior produção de ATP pela mitocôndria.

Sistema respiratório. Os efeitos dos HT sobre o sistema respiratório são decorrentes de suas ações sobre a taxa metabólica basal, que é avaliada em termos de consumo

de O_2 e produção de CO_2 . A pO_2 e pCO_2 , juntamente com o pH sanguíneo, são os principais determinantes da frequência respiratória. Assim, a elevação da taxa metabólica basal, observada no hipertireoidismo, por gerar aumento do consumo de O_2 e da produção de CO_2 , promove queda da pO_2 e pH e aumento da pCO_2 sanguíneos. Essas alterações são rapidamente detectadas por quimiorreceptores centrais e periféricos, gerando-se uma hiperventilação reflexa, para correção desses parâmetros. A vasodilatação reflexa também contribui com o aumento das trocas gasosas, com a utilização dos substratos energéticos e remoção de produtos finais de catabolismo.

Sistema muscular esquelético. Da mesma forma que no músculo cardíaco, o T3 induz a síntese da isoforma II da MHC, a qual apresenta maior atividade ATPásica, conferindo maior velocidade de contração ao músculo esquelético e da SERCA 1 (que encurta o tempo de contração), enquanto reduz a síntese da isoforma I da MHC (baixa velocidade de contração). Assim, fica claro que, apesar de a carga genética do indivíduo ser determinante do número de fibras rápidas e lentas que seus músculos esqueléticos apresentam, há a possibilidade de esses parâmetros serem alterados pelo hipo ou hipertireoidismo. Sendo assim, no hipertireoidismo, observa-se aumento generalizado da expressão de MHCII e de SERCA 1, o que faz com que um músculo lento, como o soleus, adquira características de músculos rápidos; o contrário acontece no hipotireoidismo, em que se observa menor velocidade de contração muscular, detectada por hiporreflexia frente ao teste de reflexo patelar. É interessante o fato de que, no hipertireoidismo, ocorre aumento da expressão da Mb e de enzimas oxidativas, como a succinato desidrogenase (SDH) e a citrato sintase (CS) nos músculos esqueléticos, o que propicia aumento da produção de ATP por via aeróbia, apesar do aumento da velocidade de contração.

Conforme já explicado, no hipertireoidismo, há predomínio do catabolismo protéico sobre a síntese, o que limita a atividade muscular.

Sistema ósseo. Os processos de osteogênese e osteólise, que determinam a massa óssea do indivíduo, são regulados por vários hormônios, entre eles os HT. Há evidências de que eles aumentem a expressão de osteocalcina, hormônio importante para a mineralização óssea, uma das etapas da osteogênese. No entanto, tal qual ocorre com as proteínas musculares, nos estados de hipertireoidismo, observa-se aumento do catabolismo protéico, predominando a osteólise, ocorrendo, portanto, perda de massa óssea.

LEITURA ADICIONAL

1. Aires MM. *Fisiologia*. 2. ed. Guanabara Koogan, 1999.
2. Greenspan, Gardner. *Basic & Clinical Endocrinology*. 7th ed. McGraw-Hill, 2004.
3. Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky. *William's Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Saunders, 2003.
4. Rodrigues JA, Moreira AC, Elias LLK, Castro MC *Neuroendocrinologia Básica e Aplicada*. Guanabara Koogan, 2005.

C A P Í T U L O 50

REGULAÇÃO HORMONAL DO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Candido Celso Coimbra

O processo do crescimento

Crescimento ósseo

Fases do crescimento

Crescimento fetal

Crescimento pós-natal

Crescimento durante a puberdade

Crescimento compensatório

Hormônio do crescimento (GH)

Mecanismo de ação

Fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF)

Ações do GH e do IGF-I sobre o crescimento

Ações do GH e do IGF-I sobre o metabolismo

Regulação da síntese e da secreção de GH

Outros reguladores da secreção de GH

Efeito da idade

Mecanismo de ação do GHRH, da somatostatina e da grelina sobre o somatotrofo

Outros hormônios envolvidos no crescimento

Hormônios da tireóide

Insulina

Glicocorticóides

Hormônios sexuais

Efeitos dos andrógenos

Efeitos dos estrógenos

Outros hormônios e fatores de crescimento

O PROCESSO DO CRESCIMENTO

O **crescimento** é um processo complexo influenciado pela herança genética, função endócrina e uma variedade de fatores ambientais, incluindo nutrição e presença de infecção. O processo envolve divisão celular e síntese protéica em todo o organismo. Entretanto, a estatura do indivíduo é definida especificamente pelo crescimento dos ossos, particularmente da coluna vertebral e das pernas, porém o processo global também inclui aumentos na dimensão e no número das células nos vários tecidos. A estatura final atingida depende da velocidade e da duração do crescimento, fatores estes controlados parcialmente por vários hormô-

nios. Entre os hormônios que influenciam o crescimento estão: o **hormônio do crescimento (GH)**, os **hormônios tireoidianos** (T_3 e T_4), os **androgênios** e os **estrogênios**, a **insulina** e os **glicocorticóides**.

CRESCIMENTO ÓSSEO

O **crescimento ósseo** ocorre por meio de um processo chamado de **ossificação endocondral**, no qual a cartilagem proliferativa é substituída por osso. Um osso longo em crescimento é dividido anatomicamente em extremidades ou **epífises** e o eixo, a **diáfise** (Figura 50.1). A porção das epífises que está em contato com a diáfise é constituída da placa ativa de cartilagem proliferativa, ou seja, a **placa proliferativa epifisária**. As células formadoras dos ossos, os **osteoblastos**, situados na borda das epífises com a diáfise, convertem o tecido cartilaginoso em osso enquanto uma nova cartilagem é formada no interior da placa epifisária pelas células chamadas de **condrócitos**. Nas placas de crescimento epifisárias os condrócitos estão dispostos em colunas ordenadas em paralelo com o eixo longo do osso. As divisões freqüentes das pequenas células achatadas da zona germinativa, na extremidade distal da placa de crescimento, proporcionam o alongamento contínuo das colunas de condrócitos. À medida que crescem e se tornam maduros, os condrócitos produzem mucopolissacarídeos e colágeno, que constituem a **matriz cartilaginosa**. As células cartilaginosas se hipertrofiam, tornam-se intensamente vacuoladas e degeneram quando a matriz circundante é calcificada. A invasão dos vasos sanguíneos e a migração dos osteoblastos progenitores, a partir da medula, resultam na substituição da cartilagem calcificada por osso verdadeiro. A proliferação dos condrócitos, na borda epifisária da placa de crescimento, é contrabalançada pela degeneração celular na extremidade diafisária, de modo que, no indivíduo que cresce normalmente, a espessura da placa de crescimento permanece constante à medida que as epífises são empurradas cada vez mais para diante pela haste óssea que se alonga.

Dessa maneira, a placa epifisária de crescimento permanece intacta (na realidade chega a aumentar de tamanho) e é gradualmente direcionada para longe do centro

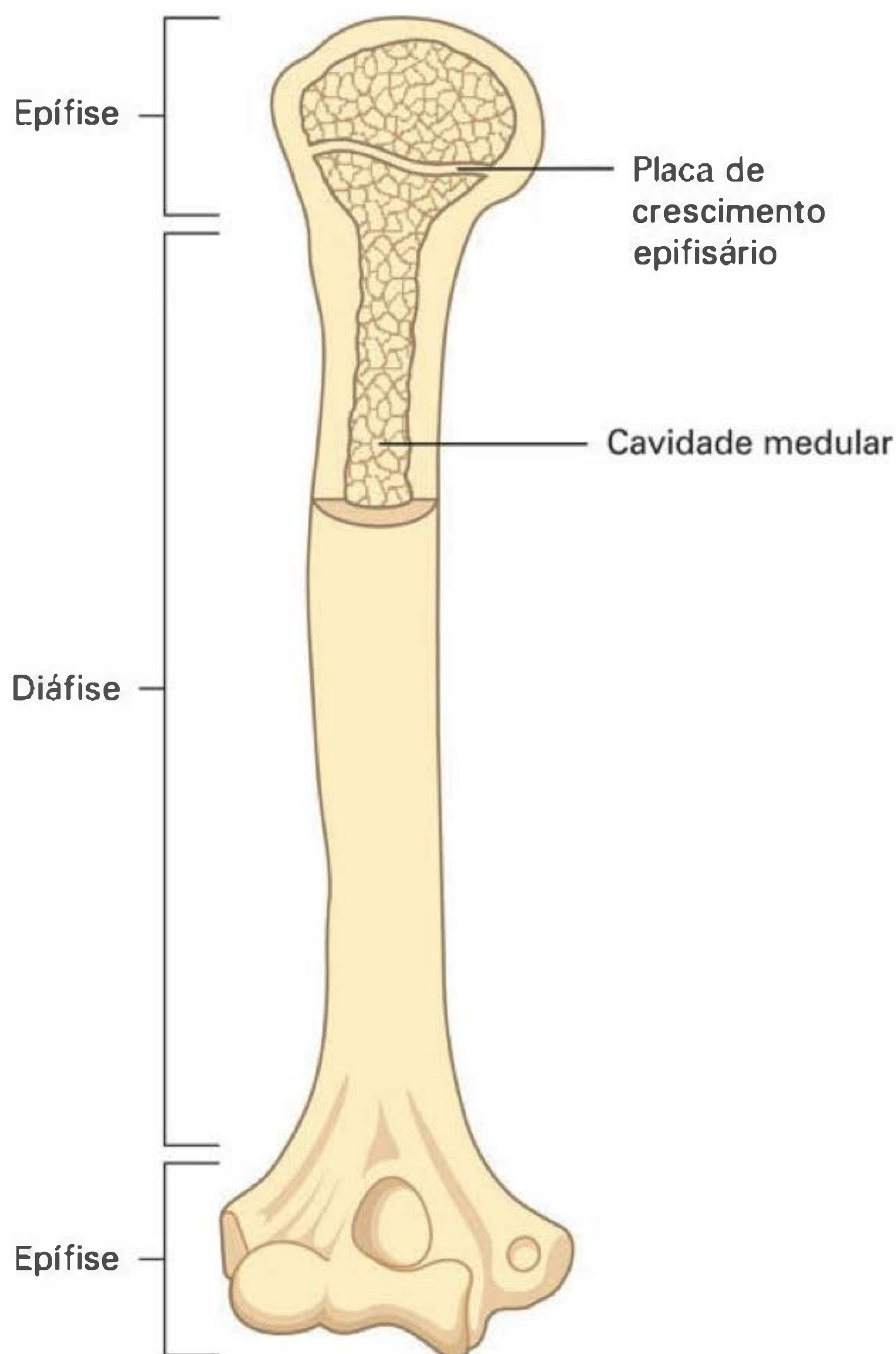


Fig. 50.1 Anatomia de um osso longo durante o crescimento.

das diáfises à medida que estas aumentam de tamanho. O crescimento linear pode assim continuar enquanto existir a placa epifisária de crescimento, mas cessa quando elas são finalmente convertidas em osso como resultado da ação hormonal durante a puberdade. Nesse momento, a capacidade de crescimento adicional é perdida. Este processo é chamado de **fechamento das epífises** e ocorre em períodos distintos para ossos de diferentes partes do corpo. Considerando-se esta propriedade, a idade óssea de um indivíduo pode ser determinada pelo raio X dos ossos avaliando-se as epífises que já sofreram fechamento.

Na ausência de GH, há atrofia grave das placas epifisárias, que se tornam estreitas devido à diminuição acentuada da proliferação das células progenitoras da cartilagem. Inversamente, após o GH ser administrado a um indivíduo hipopituitário, a retomada da proliferação celular induz o alongamento das colunas de condrócitos com conseqüente alargamento das placas epifisárias.

O crescimento do osso envolve tanto o aumento do diâmetro quanto do seu comprimento. O espessamento dos ossos longos é realizado pela proliferação de células progenitoras osteoblásticas da bainha de tecido conjuntivo (**periósteo**) que circunda a diáfise. À medida que cresce, o osso também é, simultaneamente, submetido à reabsorção e reorganização, com a incorporação de novas células,

que se originam tanto nas regiões periosteas quanto nas endosteas. A **remodelagem**, uma propriedade intrínseca do crescimento do esqueleto, é acompanhada pela destruição e substituição da matriz calcificada. O tratamento com GH, freqüentemente, produz aumento transitório na excreção urinária de cálcio e fósforo, refletindo a modelagem óssea.

FASES DO CRESCIMENTO

Crescimento fetal

Em humanos, pouca ou nenhuma variabilidade na taxa de crescimento fetal ocorre até a 16ª semana de gestação, a partir da qual a variação individual aumenta consideravelmente. Este padrão é resultado do aumento das influências ambientais que se sobrepõem ao programa de desenvolvimento geneticamente determinado. O crescimento é mais rápido durante o período pré-natal, quando o comprimento corporal aumenta de apenas alguns micrômetros até quase 30% da estatura final adulta em apenas nove meses.

Excluindo defeitos nos cromossomos e doenças genéticas, as causas dominantes de retardos do crescimento fetal no meio e no período final da gestação estão relacionadas à diminuição no suprimento de nutrientes, inclusive o oxigênio. As influências genéticas são, em sua maioria, de origem materna com pouca relação com o genótipo do pai e o recém-nascido tem um tamanho proporcional ao tamanho da mãe. Entretanto, quando a primeira gestação ocorre em uma idade materna relativamente tardia, os recém-nascidos tenderão a serem menores do que a média. Os lactentes primogêntos em geral são menores do que os outros e, em média, os meninos são maiores do que as meninas ao nascer.

As influências maternas sobre o crescimento fetal podem ser decorrentes da alimentação neste período, das condições socioeconômicas ou ainda de hábitos sociais (incluindo o tabaco e o álcool). Componentes químicos do cigarro, tais como a nicotina e o alcatrão, podem influenciar o crescimento fetal através das diminuições do apetite da mãe, redução da circulação placentária e de mudanças estruturais na placenta. Uma relação entre a idade materna e o peso do feto ao nascimento parece ocorrer também devido a fatores relacionados a uma maior estabilidade econômica e melhor estado nutricional da mãe com mais idade. Os efeitos mais óbvios das condições socioeconômicas seriam conseqüentes ao alojamento pobre, nutrição deficiente e outros fatores relacionados.

Os efeitos inibidores da má nutrição podem ser notados em qualquer estágio do desenvolvimento mas são mais marcantes quando ocorrem na fase inicial da vida intra-uterina. Logo, desnutrição materna pode causar retardo no crescimento do feto. Além disso, retardos irreversíveis no desenvolvimento cerebral podem ter como causa a desnutrição pré-natal. Com relação à natureza da dieta, as mais ricas em proteínas estão associadas com maior crescimento linear do feto, enquanto as de alto teor em gorduras estão associadas com peso maior ao nascimento.

O sexo do feto é um dos fatores que influenciam o crescimento. Os androgênios fetais são promotores importan-

tes de crescimento, assim como outros hormônios do feto, como a insulina, e outros fatores de crescimento.

A regulação endócrina do crescimento fetal no período final de gestação envolve: os **androgênios fetais**, os **hormônios tireoidianos**, a **insulina**, assim como dois **fatores de crescimento semelhantes à insulina** (IGF-I e IGF-II) produzidos pelo fígado e outros tecidos do feto. O IGF-II é o principal hormônio envolvido no crescimento embrionário, enquanto o IGF-I é reconhecido como o principal fator de crescimento fetal.

No feto, o regulador dominante da formação de IGF não é o GH, já que os receptores de GH estão geralmente expressos apenas em concentrações baixas nos tecidos fetais. Esses receptores são induzidos apenas durante o pico de glicocorticóides que ocorre durante o período perinatal. O fator mais importante para a indução da secreção de IGF pelo feto é a **insulina fetal**, e sua secreção pode ser estimulada pela elevação da glicose plasmática materna. Embora as ações da insulina sobre o crescimento fetal dependam de IGF, ela apresenta efeito direto sobre a adipogênese, levando a obesidade típica de crianças de mães diabéticas.

Em humanos, o GH e os hormônios tireoidianos têm pouca importância na regulação do crescimento fetal devido à imaturidade de seus receptores. Esses hormônios começam a exercer influência a partir da 36ª semana de gestação. Os hormônios tireoidianos (T_3 e T_4) são pro-

motores importantes do crescimento físico e do desenvolvimento neural do feto. Na sua ausência, ocorre o nascimento de crianças com deficiências físicas e mentais e se sua reposição não ocorrer logo nos primeiros meses após o nascimento essas alterações tornam-se irreversíveis, estabelecendo-se o cretinismo.

Há um consenso de que o IGF-II é um fator sistêmico e parácrino importante na coordenação do crescimento embrionário. Em humanos, o gene para IGF-II é expresso pelo alelo paterno, enquanto o seu receptor é expresso pelo alelo materno. O IGF-II exerce sua atividade biológica ligando-se a receptores de IGF-I, enquanto a sua ligação com receptores de IGF-II leva a sua degradação, já que estes são receptores de *clearance*. No caso de dissomia isopaterna há um excesso na expressão de IGF-II que leva a síndrome de Beckwith-Weidemann, cujas crianças portadoras apresentam um crescimento acelerado.

Crescimento pós-natal

Como mostrado na Figura 50.2, as crianças apresentam dois períodos de crescimento rápido na estatura. O primeiro durante os dois anos após o nascimento e o segundo na puberdade. Observe que o crescimento na estatura não está necessariamente correlacionado com a taxa de crescimento específica de cada órgão (Figura 50.3).

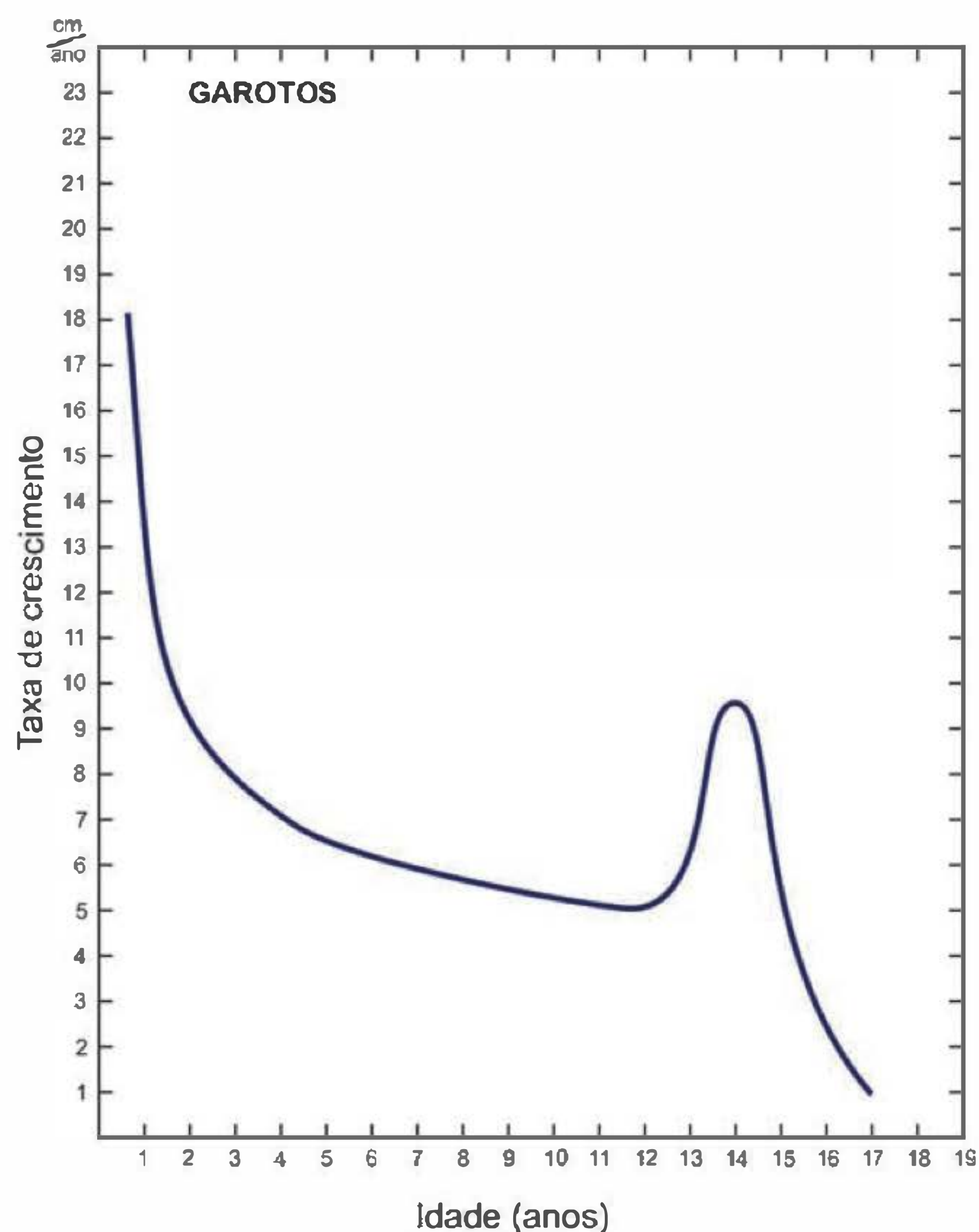
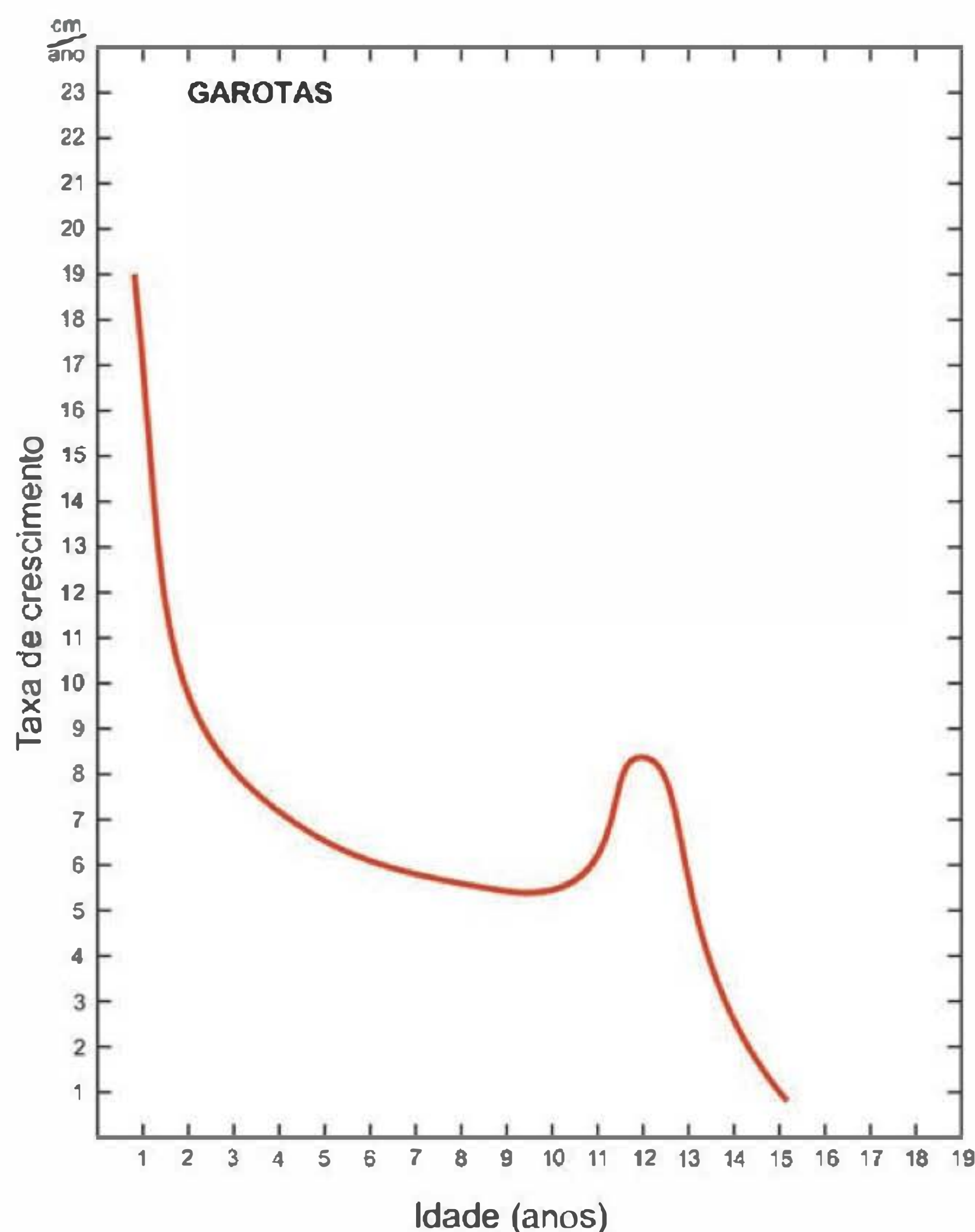


Fig. 50.2 Comparação das curvas de velocidade média de crescimento para meninos e meninas desde o início da infância. Observe o momento do estirão do crescimento na adolescência em ambos os sexos.

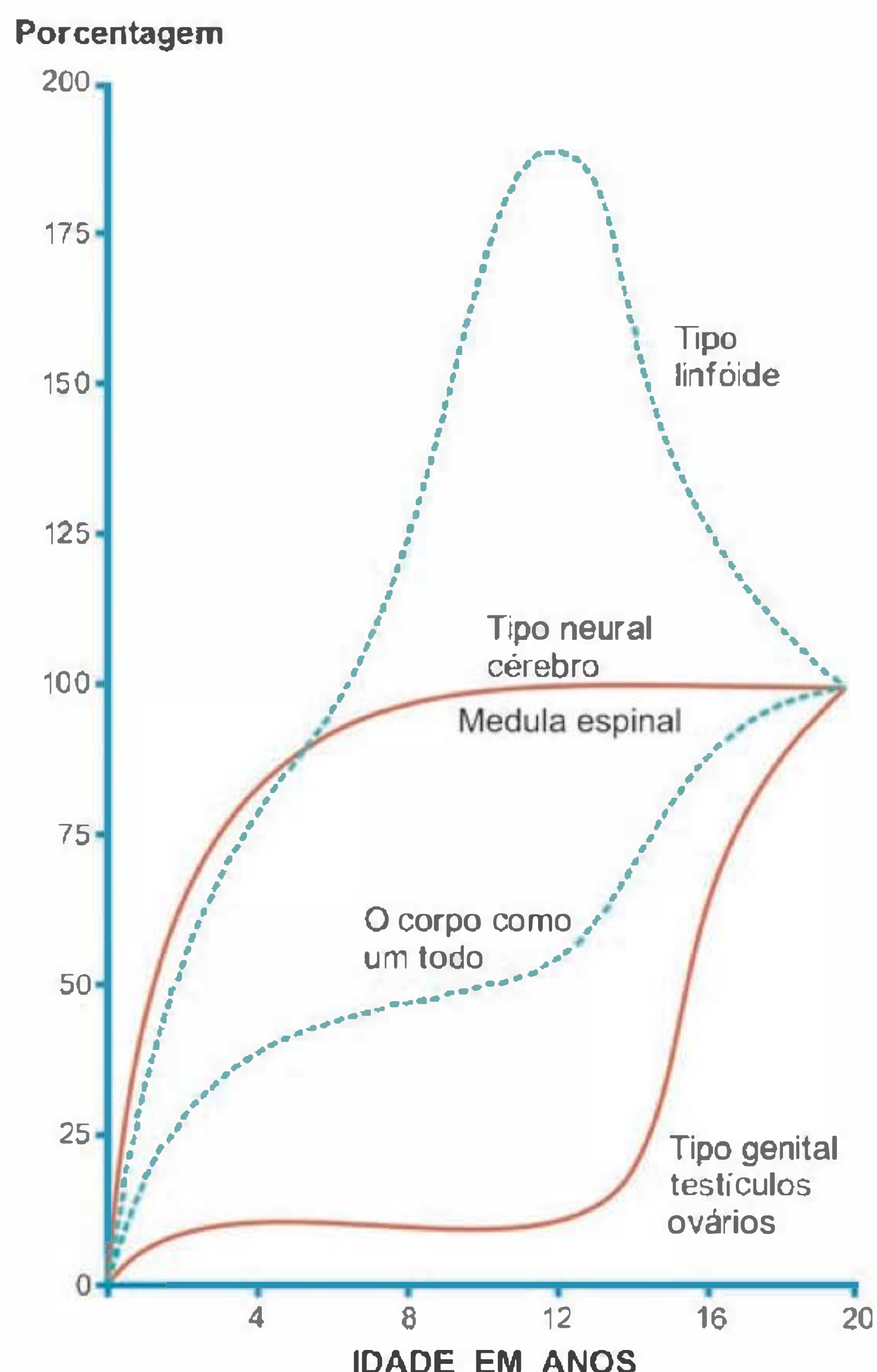


Fig. 50.3 Crescimento relativo de vários tecidos corporais. Observe que o crescimento do cérebro está praticamente completo na idade de 5 anos, enquanto a altura corporal máxima e o crescimento do aparelho reprodutor só serão atingidos mais tarde, após a puberdade.

A velocidade do crescimento se desacelera após o nascimento, mas, durante o primeiro ano de vida, é suficientemente rápida para que a criança atinja cerca de 45% da estatura adulta final. Daí em diante, o crescimento continua com velocidade mais lenta até a puberdade. Durante a infância, a desnutrição também pode interferir nos desenvolvimentos intelectual e físico. Após um período de retardo no crescimento devido a desnutrição ou doença, se os fatores nutricionais forem compensados ou a doença curada, a criança é capaz de apresentar aceleração do mesmo, que a traz de volta à estatura esperada para sua idade. Os mecanismos responsáveis pela compensação no crescimento ainda não são conhecidos. Durante o período infantil, a influência do hormônio do crescimento é proeminente, mas as secreções apropriadas de insulina e de hormônio tireoidiano continuam a ser essenciais para o desenvolvimento normal. Os fatores genéticos e os nutricionais também acarretam impacto significativo sobre o crescimento durante esse período. O primeiro ano de vida caracteriza-se por uma taxa de crescimento extremamente alta, ocorrendo cerca de 50% de aumento na estatura. Durante os próximos um ou dois anos de vida, há um declínio relativamente súbito na taxa de crescimento linear e, posteriormente, esta taxa con-

tinua a diminuir, lentamente, até a puberdade. A diferença sexual na estatura ou no peso antes da puberdade é pequena (Figura 50.2).

Crescimento durante a puberdade

Uma das principais características da puberdade é a aceleração do crescimento linear. Na puberdade ocorre o chamado **estirão puberal** que produz um crescimento transitório acelerado, sendo que a estatura final do indivíduo é definida ao final deste período. Com a instalação do desenvolvimento sexual, o crescimento se acelera até cerca do dobro da velocidade de crescimento infantil e contribui com cerca de 15 a 18% da estatura adulta final, antes de cessar completamente (Figura 50.2).

Na adolescência, a secreção de androgênios está aumentada, e seus efeitos anabólicos contribuem para o estirão puberal do crescimento. A **testosterona testicular** possui

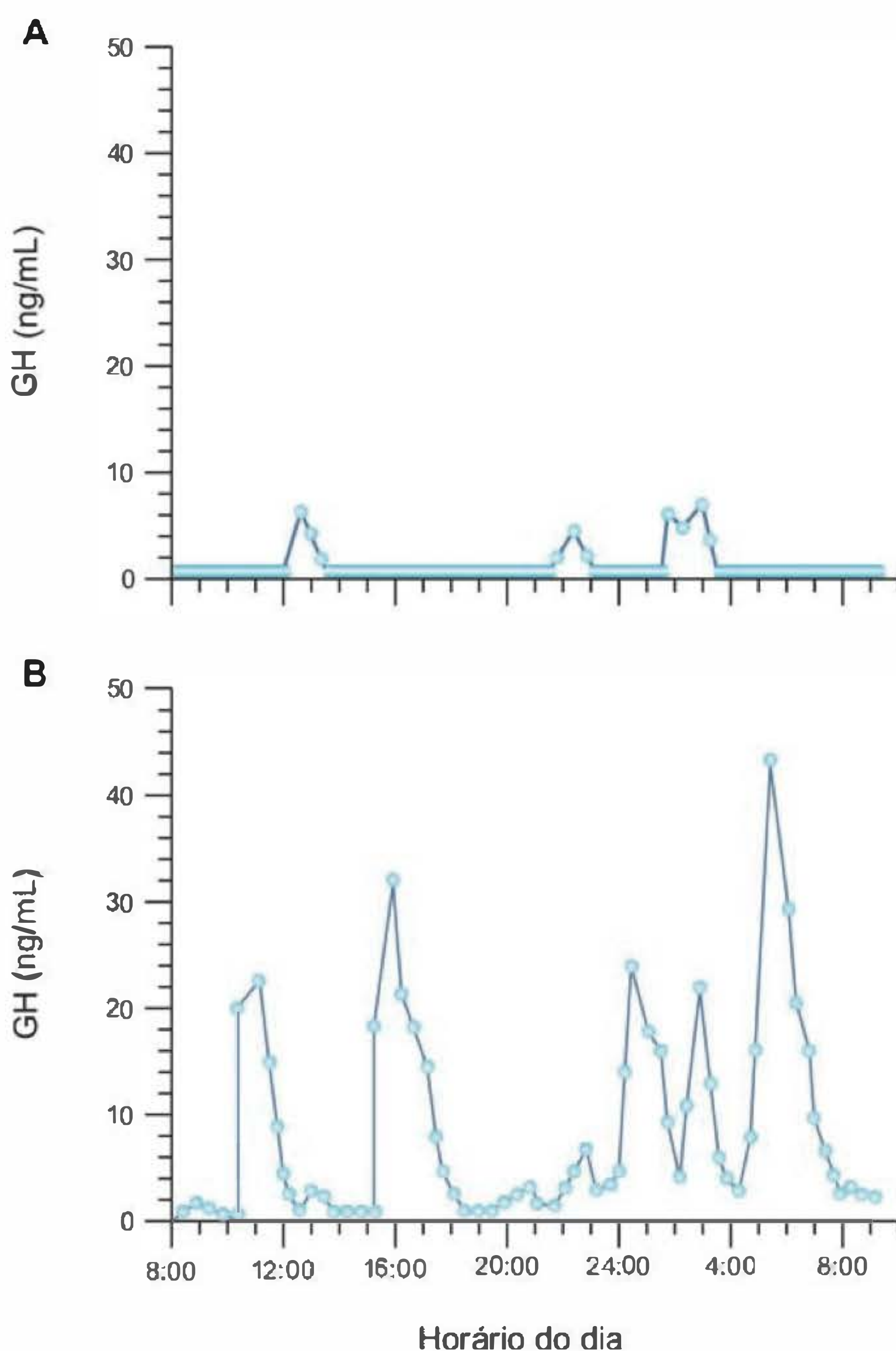


Fig. 50.4 Efeitos do tratamento com testosterona em um menino de baixa estatura e puberdade retardada. (A) Antes do tratamento com testosterona e (B) durante o tratamento com testosterona de longa duração. Observe o aumento da frequência e da amplitude dos episódios de secreção do hormônio do crescimento nos meninos tratados. (Modificado de Link K et al. *J Clin Endocrinol Metab* 159: 62, 1986.)

uma importância enorme nos meninos e os **androgênios adrenais** provavelmente exercem essa função nas meninas. Os androgênios e os estrogênios também promovem a maturação óssea, facilitando o fechamento das epífises e a interrupção do crescimento dos ossos longos após a puberdade. A puberdade ocorre aproximadamente dois anos antes nas meninas, em relação aos meninos, iniciando-se entre as idades de 11 e 13 anos, respectivamente. Como resultado dessa diferença, os meninos possuem, em média, dois anos a mais de crescimento pré-puberal que as meninas. Assim, ao iniciarem seus respectivos estirões puberais do crescimento, os meninos em geral apresentam vários centímetros a mais que as meninas, além de esse processo ser mais acentuado nos mesmos (Figura 50.2). Esse fenômeno é responsável pelas diferenças médias de estaturas entre homens e mulheres na idade adulta. O estirão puberal do crescimento dura em média dois anos e atinge seu ponto máximo ao redor dos 12 anos nas meninas e 14 nos meninos (Figura 50.2).

O final do estirão de crescimento acontece quando as epífises dos ossos longos se fundem ao eixo dos ossos. A aceleração do crescimento é principalmente devida aos valores mais elevados de esteróides gonadais agindo em associação com o GH da hipófise (Figura 50.4).

Crescimento compensatório

O crescimento dos tecidos e a sua manutenção e, quando necessário, a sua regeneração, continuam a ocorrer até o final da vida adulta, embora o crescimento linear tenha cessado. Vários fatores de crescimento estão envolvidos nesses processos, incluindo os específicos para alguns tecidos como o fator de crescimento da epiderme (EGF). Outros são fatores de crescimento mais gerais como o GH, IGF, prolactina e hormônios tireoidianos.

Durante a vida adulta, ocorre em vários órgãos humanos um tipo específico de crescimento regenerativo conhecido como compensatório. Por exemplo, depois de uma cirurgia para remoção de um dos rins, as células do órgão remanescente começam apresentar aumento na divisão celular, e ele cresce até que a massa total se aproxime à dos rins combinados. Muitos hormônios e fatores de crescimento do crescimento compensatório estão envolvidos nesse processo. Entretanto, os sinais precisos que disparam o crescimento regenerativo não são conhecidos. Além disso, esses sinais parecem ser diferentes de órgão para órgão. De importância particular é a liberação de fatores angiogênicos, desde que a disponibilidade de fluxo sanguíneo seja o determinante maior do tamanho final do órgão.

HORMÔNIO DO CRESCIMENTO (GH)

O hormônio mais importante, isoladamente, para o crescimento normal é o **hormônio do crescimento (GH)**, que também é chamado de **somatotrofina (STH)**. O GH atua como o principal facilitador da expressão do potencial genético, influenciando a estatura humana final em torno de 30% do seu potencial genético, ficando, na sua ausência, o crescimento muito limitado. Isto é, uma pessoa destinada, por sua carga genética, a atingir a altura final de 1,8 metro poderá atingir uma estatura de cerca de 1,2 metro mesmo na ausência de GH, e é pouco provável que ultrapasse

2,4 metros de altura, mesmo com a secreção elevada de GH, desde o nascimento.

O GH é produzido pelas células somatotróficas da hipófise anterior (adeno-hipófise). Estas células representam mais de um terço da glândula total e o GH constitui, aproximadamente, de 25 a 30% de todas as proteínas do **somatotrofo**. Portanto, a hipófise anterior nos seres humanos normalmente contém quantidades significativas de GH (cerca de 5 a 10 mg), perfazendo quase 10% do peso seco da glândula.

Como ocorre com outros hormônios protéicos, o GH é sintetizado através da modificação pós-transcricional de uma molécula precursora maior. Cerca de 90% do GH, produzido pelos somatotrofos, tem a forma de uma proteína de cadeia simples com duas pontes dissulfídicas, constituída por 191 aminoácidos e com peso molecular de cerca de 22.000 dáltons. Além do GH de peso molecular de 22.000 dáltons são encontradas na hipófise muitas de suas variantes estruturais. Algumas moléculas menores apresentam atividade biológica considerável. Várias moléculas maiores, com peso molecular de 40.000 a 70.000, também estão presentes no plasma, porém o seu significado fisiológico não está estabelecido. Existe uma variante estrutural do GH com peso molecular de 20.000 dáltons que não possui a seqüência de resíduos de aminoácidos de números 32 a 46. Esse composto representa aproximadamente de 5 a 10% da concentração total do GH presente na hipófise e no plasma, e apresenta a mesma atividade promotora do crescimento, apesar de seus efeitos metabólicos serem menos acentuados.

Como a maioria dos hormônios peptídicos, o GH é armazenado em vesículas e secretado por exocitose, em resposta a estímulos adequados. Nos adultos normais, aproximadamente 1 a 2 mg desse hormônio são secretados diariamente pela hipófise, atingindo uma concentração plasmática média de aproximadamente de 2 a 4 ng/mL. Estes valores são um pouco mais elevados durante a puberdade em relação aos outros períodos pós-natais (Figura 50.9).

A maioria do GH circula no sangue ligado a uma proteína, que tem a mesma seqüência de aminoácidos que o domínio extracelular do seu receptor. Na realidade, a proteína plasmática de fixação do GH é um produto do mesmo gene que codifica o receptor de GH e pode originar-se da clivagem proteolítica do receptor na superfície externa das células-alvo. Uma molécula de GH liga duas das moléculas protéicas de ligação circulantes. A forma monomérica do GH livre pode cruzar facilmente as membranas capilares glomerulares e, sendo reabsorvido, é destruído no rim. O GH é também degradado em várias células-alvo, após a sua captação por endocitose, mediada pelo receptor. As estimativas da meia-vida do GH variam de 6 até 20 minutos.

Mecanismo de ação

O hormônio do crescimento desencadeia os seus efeitos através da interação com receptores específicos localizados nas membranas das células-alvo de vários tecidos, incluindo o fígado e tecido adiposo. Os receptores de GH são compostos de subunidades de glicoproteínas ligadas por pontes dissulfídicas com uma só região que atra-

vessa a membrana. Os receptores têm a capacidade de fixar-se a cada um dos dois sítios na molécula de GH e formar um complexo hormônio-receptor 2:1, no qual o hormônio mantém as duas moléculas receptoras unidas. A dimerização confere a capacidade de fixação e ativação de um grupo de tirosinas quinases citossólicas denominadas JAK-2 (Janus quinase-2), ancorando-as e ativando o transdutor de sinal, que são as proteínas ativadoras de transcrição chamadas de STATs (*signal transduction activation of transcription*), fosforilando-as. Ao serem ativadas, estas proteínas migram para o núcleo e ativam a transcrição de certos genes. Outro grupo-alvo que também se acredita ter um papel na promoção da transcrição dos genes seriam as quinases protéicas ativadas por mitógeno (MAP). A ativação do receptor do GH também resulta em influxo de cálcio pelos canais regulados por voltagem, mas nem o mecanismo nem as consequências dessa resposta estão ainda estabelecidos.

É importante salientar que o GH não atua diretamente na célula-alvo para promover o crescimento, mas estimula o fígado e localmente o osso a produzir e liberar uma substância mitogênica que é transportada no sangue. Esta substância é que ativa a condrogênese, além de estimular outros processos dependentes de GH. Ela foi primeiramente chamada de **somatomedina** (mediadora da somatotrofina) e, por apresentar atividade semelhante à da insulina, atualmente é chamada de **fator de crescimento semelhante à**

insulina (IGF). Foram isolados e purificados dois peptídeos distintos denominados **IGF-I** e **IGF-II**.

Ao contrário dos seus efeitos sobre a proliferação e o crescimento celular, os efeitos do GH sobre o metabolismo (glicídico e lipídico) resultam de ações diretas sobre os tecidos-alvo (tecido adiposo, fígado, músculo; Figura 50.5).

FATORES DE CRESCIMENTO SEMELHANTES À INSULINA (IGF)

O IGF-I e o IGF-II são pequenos peptídeos não ramificados e têm pesos moleculares em torno de 7.500. São codificados em genes separados e expressos em uma ampla variedade de células. Estruturalmente eles são muito semelhantes à pró-insulina, tanto em termos da sequência dos aminoácidos, quanto na disposição das pontes dissulfeto. Entretanto, e em contraste com a insulina, a região correspondente ao peptídeo de conexão não é removida da forma madura dos IGF. Os receptores celulares do IGF-I e da insulina também são semelhantes e são constituídos por tetrâmeros de duas subunidades beta que atravessam a membrana, conectados por duas pontes dissulfeto a duas subunidades alfa extracelulares. Tal como o receptor de insulina, quando estimulado, o receptor do IGF-I catalisa a fosforilação de alguns de seus próprios resíduos de tirosina, bem como o de outras proteínas.

Efeitos Biológicos do GH e do IGF

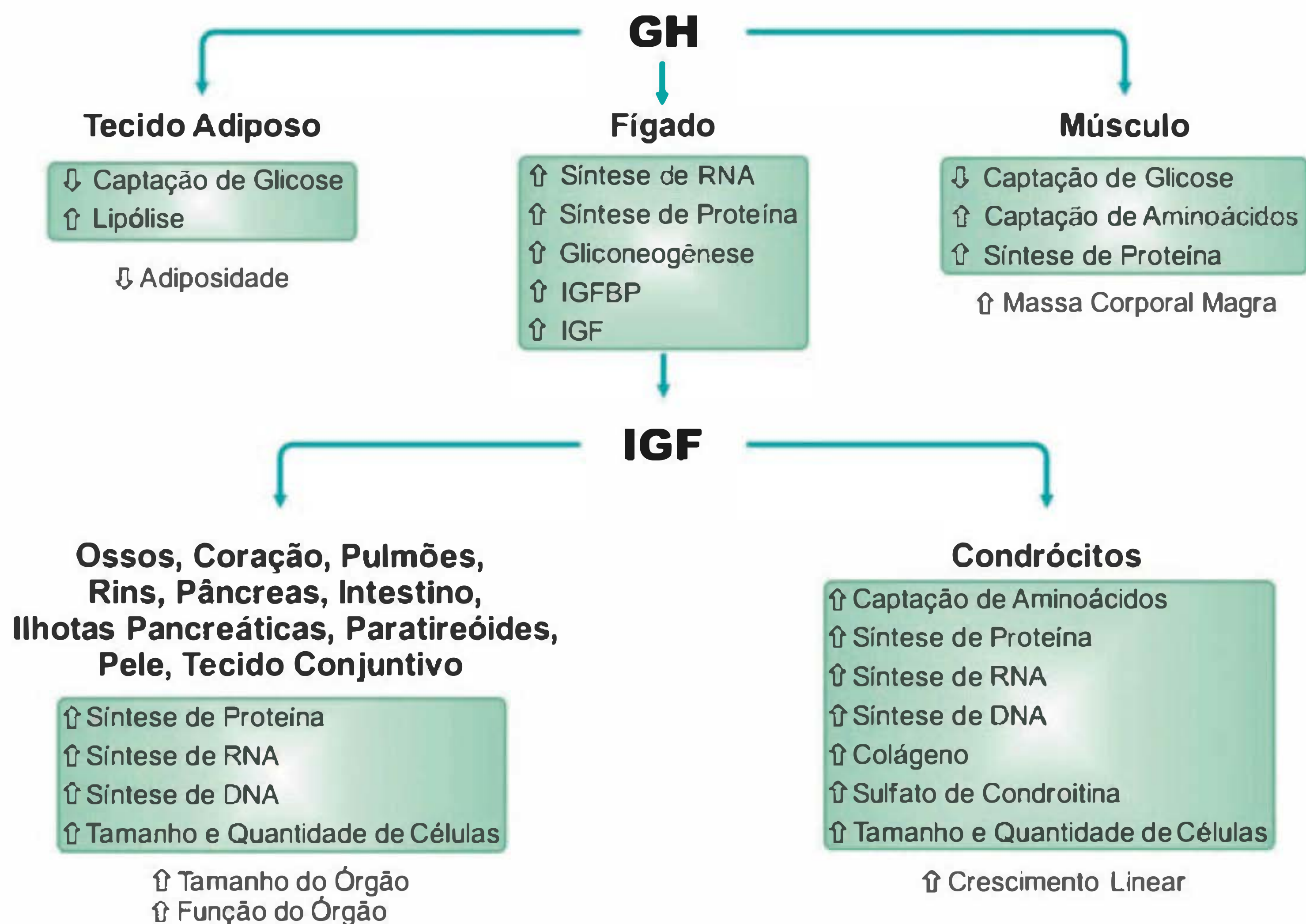


Fig. 50.5 Representação esquemática dos efeitos biológicos do GH e do IGF. IGFBP = proteína ligante ou de fixação de IGF.

Acredita-se que cerca de 90% do IGF-I do plasma seja produzido pelo fígado e circule em complexo com múltiplas proteínas de fixação específica (IGFBP). Seis diferentes proteínas de fixação de IGF foram encontradas em vários líquidos biológicos humanos. A proteína de fixação mais importante do IGF-I no sangue, chamada de IGFBP-3, é uma glicoproteína cuja síntese também é regulada pelo GH. Virtualmente todos os IGF-I e IGF-II presentes no sangue estão ligados à IGFBP-3, que se associa a uma outra proteína para formar um grande complexo (150.000 kDa). Conseqüentemente, o IGF não sai facilmente do compartimento vascular e tem meia-vida de aproximadamente 20 horas. Tal como o IGF-I, as proteínas de fixação do IGF são produzidas localmente nas células-alvo, bem como pelo fígado. As proteínas de fixação do IGF produzidas localmente regulam o acesso do peptídeo ao seu receptor.

AÇÕES DO GH E DO IGF-I SOBRE O CRESCIMENTO

O GH é, de longe, o hormônio mais importante para o crescimento pós-natal. Seu maior efeito promotor de crescimento (indireto) é a estimulação da divisão celular nos vários tecidos-alvo. Assim, o GH promove o alongamento dos ossos por meio da estimulação da maturação e divisão celular dos condrócitos presentes nas placas epifisárias, induzindo o alargamento contínuo das mesmas e fornecendo mais cartilagem para a formação dos ossos.

O conceito atual de como o GH e o IGF-I interagiriam nas placas epifisárias dos ossos é o seguinte: GH estimularia os pré-condrócitos e outras células nas placas epifisárias a sintetizarem e a secretarem IGF-I, que atuaria de modo autócrino ou parácrino para estimular a divisão celular. Entre as evidências que dão suporte a este modelo incluem-se a identificação de ambos receptores (do GH e do IGF-I) nas placas epifisárias juntamente com o RNAm do IGF-I. Por outro lado, sob a influência do GH, o IGF-I é também produzido pelo fígado e secretado na circulação, atuando como um hormônio. A importância relativa do IGF-I produzido localmente e daquele que é transportado no sangue não está completamente estabelecida, mas é possível que o primeiro desempenhe o papel dominante.

Em geral, as concentrações plasmáticas de IGF-I refletem a disponibilidade de GH. Um excesso de GH na infância leva ao **gigantismo**, por outro lado, a sua deficiência, ao **nanismo**. O GH, quando secretado em excesso em adultos cujas placas epifisárias já tenham se soldado, leva ao espessamento e à deformação óssea, além do crescimento excessivo de outros órgãos. Esta patologia é conhecida como **acromegalia**.

A importância do IGF-I como mediador do principal efeito promotor de crescimento do GH é ilustrada pelo fato de que o nanismo ocorre não apenas pela falta do GH mas também pela diminuição na secreção de IGF-I ou pela falha dos tecidos em responder ao mesmo. Por exemplo, uma forma pouco comum de baixa estatura (síndrome de insensibilidade ao GH) ocorre devido a uma mutação genética no receptor de GH cujo resultado é uma falha na produção de IGF-I em resposta ao GH. Essas pessoas são resistentes aos efeitos promotores de crescimento do GH; por exemplo, os pigmeus da África e algumas famílias de

baixa estatura têm concentrações normais ou mesmo altas de GH no sangue, mas baixas de IGF-I.

A secreção e a atividade do IGF-I podem ser influenciadas pelo estado nutricional do indivíduo e por muitos outros hormônios além do GH. Por exemplo, a nutrição inadequada durante a infância inibe a produção de IGF-I mesmo quando a concentração de GH se encontra elevada.

A produção de IGF-I também está implicada nos processos de crescimento independentes de GH, inclusive a hipertrofia compensatória hepática e renal, a cicatrização de ferimentos, a hiperplasia da tireóide e o crescimento e a diferenciação das células da granulosa do ovário.

A disponibilidade de grandes quantidades de GH possibilitada pela tecnologia do DNA recombinante tem facilitado enormemente o tratamento de crianças com baixa estatura devido à deficiência de GH. Entretanto, há controvérsias sobre a necessidade ou não de tratamento de crianças com baixa estatura mas sem deficiência de GH, o tratamento de atletas para aumentar a massa muscular, a administração de GH a pessoas idosas para reverter as mudanças devido à diminuição da secreção do hormônio com a idade.

A Figura 50.5 sumariza os principais efeitos múltiplos do GH, descritos neste capítulo.

AÇÕES DO GH E DO IGF-I SOBRE O METABOLISMO

O GH produz vários efeitos, alguns dos quais estão resumidos na Figura 50.5. Os efeitos mais freqüentemente associados a esse hormônio são os estímulos do crescimento esquelético e de partes moles. O GH tem efeitos importantes sobre o crescimento e o metabolismo intermediário (ver Figura 50.5). O GH exerce suas ações metabólicas sobre os tecidos-alvo diretamente via receptor de GH.

Nos primeiros anos de vida, o GH parece ser necessário para a diferenciação dos pré-adipócitos em células gordurosas, apesar de diminuir a gordura corporal, reduzindo a quantidade de triglicerídeos intracelulares. No tecido adiposo, o GH promove a quebra dos triacilgliceróis armazenados e aumenta a concentração de ácidos graxos livres (AGL) no sangue. Esse efeito, acoplado à inibição do metabolismo da glicose e, portanto, da síntese de ácidos graxos, explica a perda relativa de gordura corporal. Ao longo de todo o tratamento de crianças com baixa estatura, atletas ou idosos, com GH, há uma tendência ao aumento da oxidação da gordura corporal para atender às necessidades basais de energia e para a síntese protéica aumentada. O aumento na utilização de gorduras poupa proteínas, reduzindo a utilização de proteínas da dieta na produção de energia. O efeito do GH sobre o metabolismo lipídico é observado, clinicamente, como redução da gordura subcutânea, quando os indivíduos com deficiência desse hormônio são submetidos à reposição hormonal. Seres humanos com deficiência de GH têm proporção relativamente alta de gordura corporal comparada com a de água e proteína. O tratamento com GH altera a proporção desses constituintes corporais, para se assemelhar à distribuição infantil normal. As reservas corporais de proteína aumentam, particularmente no músculo, e há diminuição relativa de gordura.

Os efeitos do GH sobre o metabolismo protéico em geral podem ser considerados anabólicos. O GH estimula a síntese protéica em vários tecidos e órgãos, particularmente nos músculos esqueléticos. Ele o faz pelo aumento da captação de aminoácidos pelas células e promoção da síntese e atividade dos ribossomos. Estes eventos são essenciais para a síntese protéica e para tecidos e órgãos aumentarem de tamanho.

O GH também tem grande influência sobre o metabolismo da glicose. Existem alguns efeitos transitórios semelhantes aos da insulina que são considerados farmacológicos e com pequena importância clínica ou fisiológica. O efeito mais importante do GH é o de antagonizar as ações periféricas da insulina. Ele interfere com as ações da insulina sobre o metabolismo da glicose nos músculos e fígado, o que aumenta a produção hepática de glicose e reduz a captação muscular deste carboidrato. Esses efeitos tendem a elevar a glicemia. Nos indivíduos normais, esse antagonismo pode ser superado pelo aumento na secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. O GH intensifica seus efeitos diretos sobre o metabolismo da gordura e dos carboidratos diminuindo a sensibilidade do músculo e do tecido adiposo à insulina. Ao mesmo tempo, ele aumenta a sensibilidade das células beta pancreáticas a vários estímulos para a secreção de insulina. É possível que esse efeito do GH disponibilize maior quantidade de insulina para promover a síntese final de proteínas e, simultaneamente, proteja contra as diminuições, potencialmente perigosas, da concentração de glicose sanguínea que poderiam se seguir. Por diminuir a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose, enquanto promove a mobilização e a utilização da gordura corporal, diz-se que o GH tem um efeito diabetogênico. De fato, o tratamento prolongado com grandes doses de GH pode induzir um estado de diabetes temporário, ou mesmo permanente. O diabetes é uma complicação freqüente da acromegalia.

Na acromegalia a maioria dos órgãos internos cresce em proporção ao tamanho do corpo, exceto o fígado e o baço, que podem estar desproporcionalmente aumentados. O coração também pode estar hipertrofiado em indivíduos

acromegálicos, talvez mais pela hipertensão, que é freqüentemente observada nestes indivíduos, que pelo efeito direto do GH sobre o órgão. A pele e o tecido conjuntivo subjacente também aumentam de massa. Entretanto, o GH não parece influenciar o crescimento da tireóide, das gônadas e dos órgãos da reprodução.

As alterações na composição do corpo e o crescimento dos órgãos podem ser monitorados estudando-se o balanço bioquímico dos constituintes corporais. Quando o GH é administrado repetidamente por vários dias, a seres humanos ou a animais experimentais, há nítida retenção de nitrogênio sob a forma de proteína, bem como de sódio e potássio, refletindo a expansão dos compartimentos dos líquidos intracelulares e extracelulares. O nitrogênio urinário diminui, bem como a concentração de uréia no sangue. Imediatamente após a injeção de GH, as concentrações plasmáticas de aminoácidos diminuem, como resultado da captação rápida e conversão em proteína.

REGULAÇÃO DA SÍNTESE E DA SECREÇÃO DE GH

O GH é sintetizado, armazenado e secretado pelos somatotrofos da hipófise anterior. É secretado de maneira pulsátil. A secreção máxima ocorre dentro de uma ou duas horas após o início do sono. Este ritmo pulsátil parece ser uma característica importante para a regulação dos tecidos-alvo (Figura 50.6). O GH é secretado sob a influência de 3 hormônios hipotalâmicos. O primeiro hormônio é o **peptídeo liberador de GH (GHRH)**, que estimula a síntese e a secreção deste via receptor de GHRH. O segundo é o **peptídeo estimulador da secreção de GH (GHS, também chamado de ghrelina)**, que age através do receptor de GHS. O terceiro é a **somatostatina (SS)**, que age na hipófise anterior inibindo a secreção basal e a estimulada mas sem afetar a síntese de GH (Figura 50.7). A somatostatina teria também uma inibição tônica sobre a secreção de GHRH. As características dos picos de secreção de GH são determinadas pela combinação do GHRH, GHS e somatostatina. A freqüência dos pulsos seria resultado da liberação da ini-

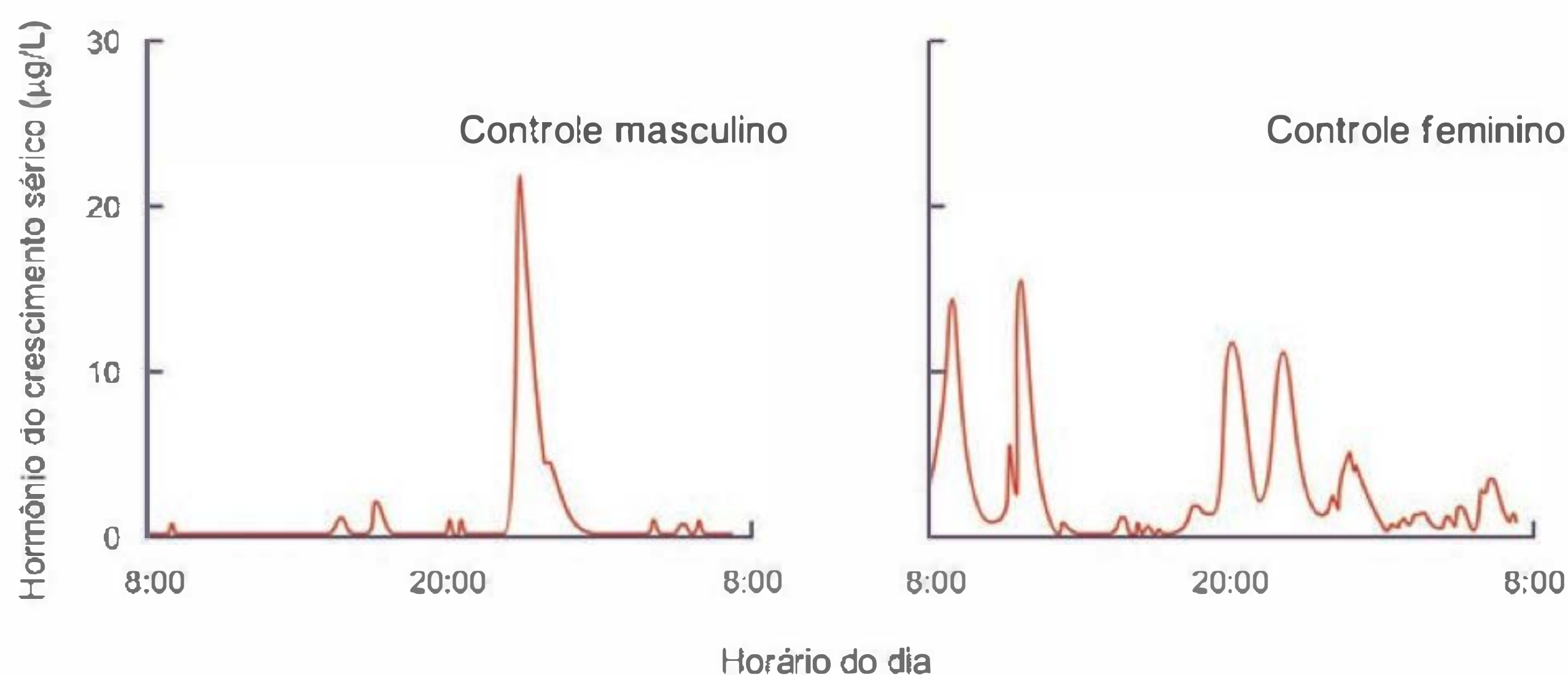


Fig. 50.6 Ciclo circadiano da variação de secreção do hormônio do crescimento determinado em amostras de sangue colhidas a intervalos de 10 min, ao longo de 24 horas, de um homem e de uma mulher adultos normais. Observe que o pulso de secreção maior no homem coincide com as primeiras horas do sono, enquanto na mulher há ocorrência de pulsos noturnos e pela manhã.

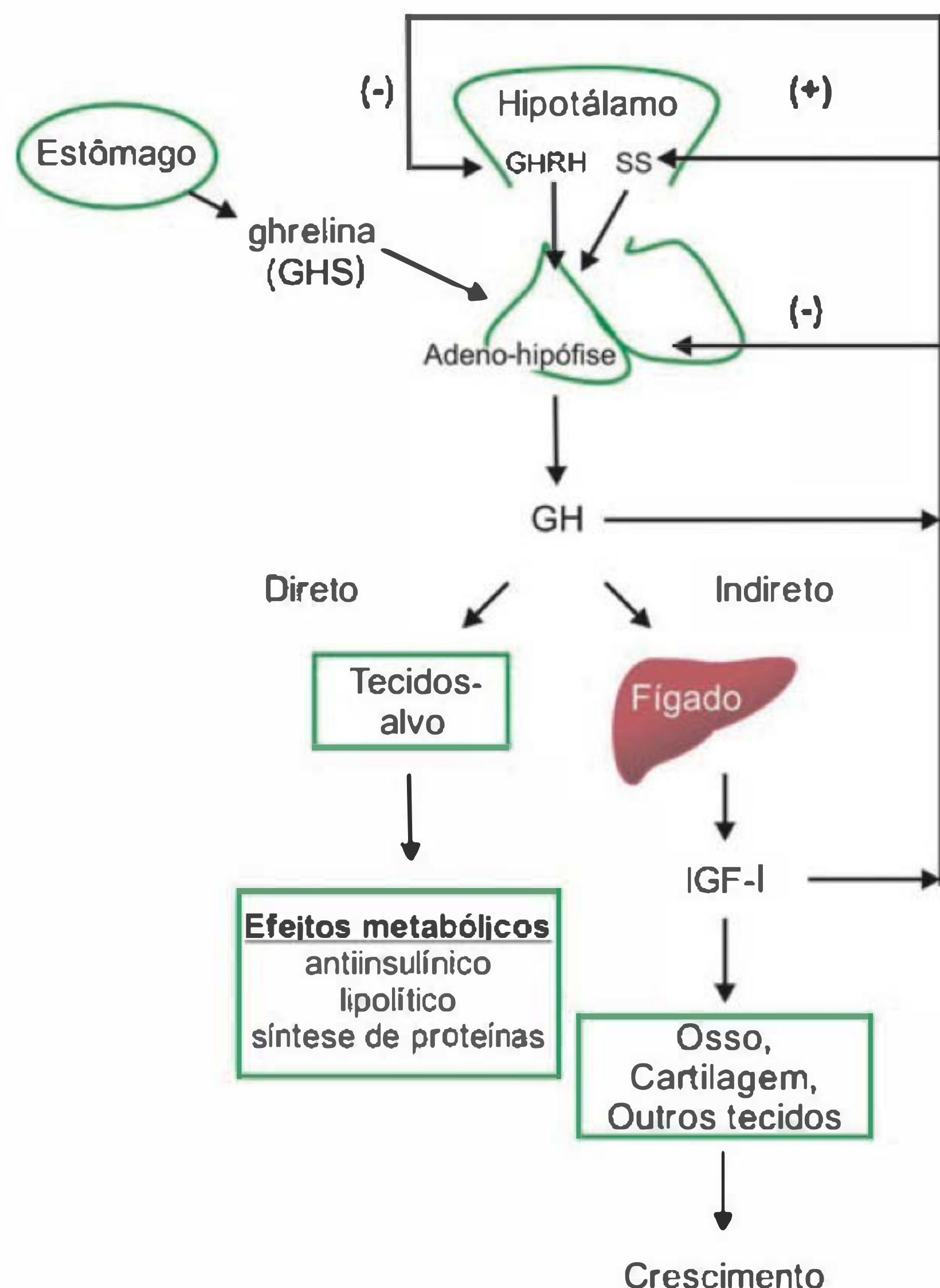


Fig. 50.7 Representação esquemática da regulação hipotálamo-hipofisária do hormônio do crescimento (GH). SS, somatostatina; GHRH, hormônio liberador do hormônio do crescimento; IGF-I, fator de crescimento semelhante à insulina do tipo I. O GH é secretado pelas células somatotróficas da hipófise anterior (adeno-hipófise) sob a influência de dois hormônios hipotalâmicos: GHRH estimula e SS inibe a secreção de GH. A ghrelina também estimula a secreção de GH pela hipófise anterior via seu próprio receptor. O GH tem efeitos metabólicos diretos nos tecidos-alvo e exerce seu efeito sobre o crescimento através do IGF-I, que é produzido principalmente no fígado. Há uma regulação adicional da secreção de GH realizada por meio da alça de retroalimentação do IGF-I e pelo próprio GH tanto ao nível da hipófise quanto ao nível do hipotálamo.

bição da somatostatina, enquanto a amplitude resultaria da estimulação pelo GHRH.

O IGF-I e o próprio GH do plasma participam da regulação adicional da secreção hipofisária de GH por retroalimentação negativa. Ambos agem diretamente na hipófise inibindo a secreção de GH e no hipotálamo suprimindo a liberação de GHRH e estimulando a produção de somatostatina. O GHS parece regular a secreção do GH agindo diretamente no hipotálamo, além de sua ação sobre a hipófise.

Outros reguladores da secreção de GH

Além dos pulsos espontâneos, episódios secretadores são induzidos por sinais metabólicos, como a queda rápida da concentração de glicose sanguínea ou o aumento de certos aminoácidos, particularmente arginina e leucina no plasma. Testes de função hipofisária, usando esses sinais, são úteis para avaliar a integridade funcional do sistema

secretor do GH. No homem, os estresses traumáticos e psicogênicos também são indutores potentes da secreção do GH (Figura. 50.8). Essas observações indicam que a secreção deste hormônio é controlada minuto a minuto pelo sistema nervoso central.

Além dos mecanismos neuroendócrinos, que controlam a secreção, em resposta às alterações dos ambientes externos e internos, a secreção de GH está sob o controle de uma retroalimentação negativa. Tal como em outros sistemas de retroalimentação negativa, são produzidos sinais inibitórios pela ação do GH, principalmente o IGF-I. Concentrações aumentadas de AGL ou glicose, que também estão relacionadas com a ação do GH, também podem exercer efeitos inibitórios e diminuir a secreção deste hormônio em resposta a diversos estímulos que a provocam. Os AGL ou a glicose aumentados estimulam a secreção de somatostatina de modo semelhante. Estas relações estão ilustradas na Figura 50.8.

O controle por retroalimentação negativa, por si só, ajusta o nível global da secreção de GH. Entretanto, esses ajustes podem ser sobrepostos pela ocorrência de pulsos secretadores em resposta a estímulos agudos como a queda rápida da glicemia ou aumento dos aminoácidos no sangue. Alterações estressantes, no ambiente interno ou externo, também podem produzir breves episódios de secreção do hormônio. Portanto, pouca informação, ou diretriz diagnóstica, pode ser obtida de uma única medida aleatória da concentração de GH no sangue. Pelo fato de os episódios de secreção durarem um tempo curto, são necessárias medidas frequentes, múltiplas, para avaliar o estado funcional, ou para relacionar a secreção do GH a eventos fisiológicos. Uma avaliação alternativa é colher pequenas amostras de sangue continuamente no decorso de um dia e, medindo a

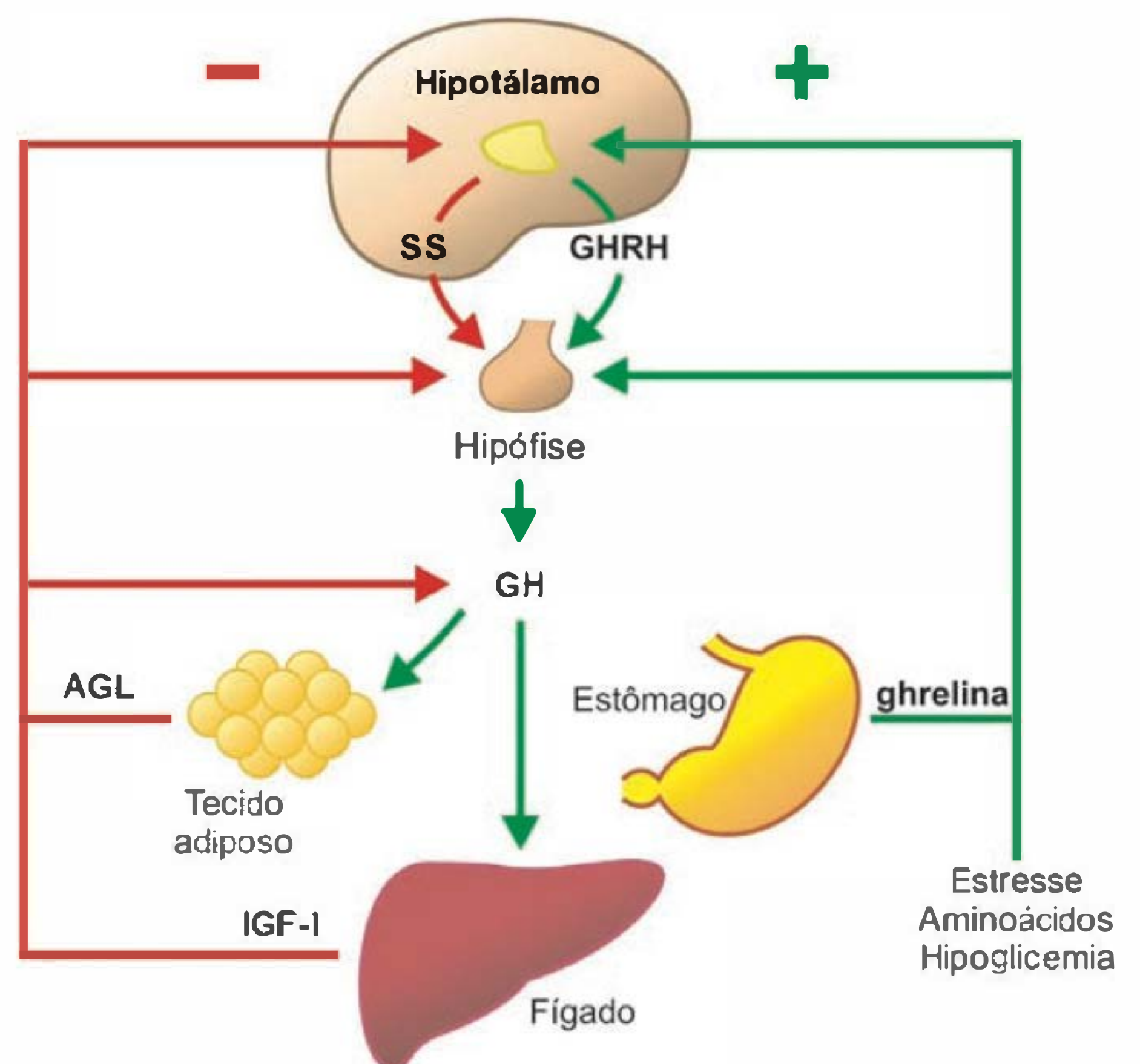


Fig. 50.8 Representação esquemática dos fatores que estimulam e inibem a secreção do hormônio do crescimento em condições fisiológicas. SS = somatostatina; GHRH = hormônio liberador de GH; AGL = ácidos graxos livres.

concentração do hormônio na amostra reunida, obter uma concentração integrada de 24 horas.

Efeito da idade

As concentrações de GHRH no sangue estão elevadas nos recém-nascidos e declinam até atingir a puberdade. Na puberdade, as meninas têm concentrações do hormônio 5 vezes maiores que as pré-púberes, enquanto os meninos têm concentrações 2 vezes maiores do que os pré-púberes. Após a puberdade há uma diminuição gradativa da concentração do hormônio com a idade. O fenômeno bastante conhecido da diminuição do GH com a idade, referido como **somatopausa**, pode ser em grande parte explicado pelo decréscimo idade-dependente da secreção de GHRH.

Utilizando o método da amostragem contínua, observou-se que a secreção de GH, apesar de mais ativa durante o estirão de crescimento da adolescência, persiste por toda a vida, muito depois de as epífises terem se fundido e o crescimento cessado. Entre as idades de 20 e 40 anos, a intensidade diária da secreção diminui gradativamente, tanto nos homens quanto nas mulheres, mas é notável que, mesmo durante a meia-idade, a hipófise continue a secretar mais de 0,5 mg de GH a cada dia. As alterações das secreções do GH com a idade se refletem nas alterações da frequência e da amplitude dos pulsos de secreção (Figura 50.9). O decréscimo da secreção do GH e da produção de IGF-I com a idade é responsável, pelo menos em parte, pelo decréscimo da densidade óssea e da massa magra do indivíduo, expansão do tecido adiposo e diminuição da espessura da pele.

Além do controle hipotalâmico, uma variedade de hormônios, principalmente os hormônios sexuais, insulina e hormônios tireoidianos descritos a seguir, influencia a secreção do hormônio do crescimento. Como resultado de todos esses sinais e estímulos a taxa de secreção é maior durante a adolescência (período de crescimento rápido), sendo o segundo período de maior secreção a infância, seguido da fase adulta (Figura 50.9).

MECANISMO DE AÇÃO DO GHRH, DA SOMATOSTATINA E DA GHRELINA SOBRE O SOMATOTROFO

Os receptores do GHRH e da somatostatina estão presentes na superfície dos somatotrofos em associação com várias proteínas G e expressam seus efeitos antagônicos sobre a síntese e a secreção, através de suas influências opostas sobre a produção de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e sobre as concentrações de cálcio citossólico (Figura 50.10). O GHRH ativa a adenilato ciclase por um mecanismo ligado à proteína G estimulatória (G_s). O AMPc promove a formação de um fator de transcrição, Pit 1, que, por sua vez, aumenta a transcrição do gene do GH. Além disso, acredita-se que a fosforilação, dependente do AMPc, abaixe o limiar de excitabilidade dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, aumentando sua probabilidade de abertura. Esses canais iônicos também são ativados por mecanismos dependentes de proteína G, que despolarizam a membrana do somatotrofo pela comunicação direta entre os receptores do GHRH ativados e os canais de sódio. O aumento resultante do cálcio citossólico promove a exocitose do GH. O cálcio aumentado também limita o evento secretor, inibindo os canais de cálcio sensíveis à voltagem, e promove a repolarização da membrana pela ativação dos canais de potássio. A somatostatina atua através da proteína G inibitória (G_i) impedindo a ativação da adenilato ciclase. Os receptores da somatostatina também são ligados aos canais de potássio por proteínas G_i . A ativação dos canais de potássio, que hiperpolariza ou bloqueia a despolarização da membrana plasmática, impede, dessa maneira, que o GHRH aumente o cálcio intracelular. O efeito inibitório da somatostatina sobre a secreção de GH também pode envolver mais de uma ação do hormônio sobre os somatotrofos. Embora tenha sido demonstrado que a somatostatina reduza as concentrações de AMPc no interior das células somatotróficas, esse efeito pode não ser inteiramente responsável pelas ações desse hormônio. Aparentemente, a somatostatina também diminui a per-

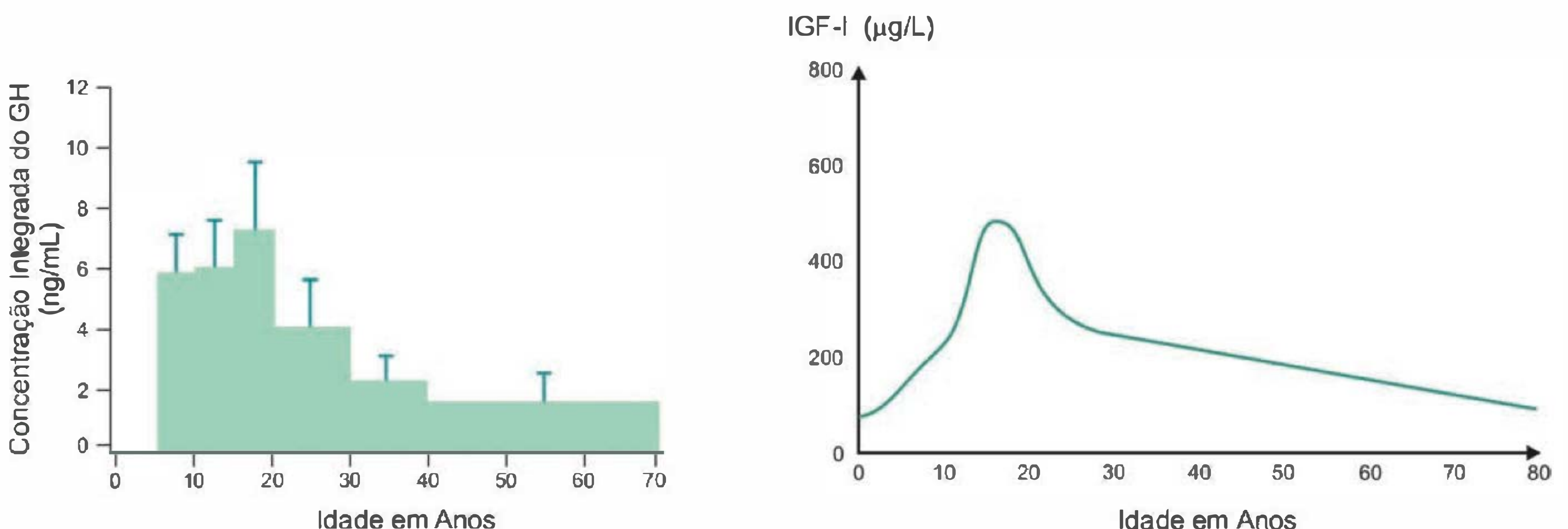


Fig. 50.9 (A) Relação entre a concentração integrada do hormônio do crescimento e a idade em 173 homens e mulheres saudáveis. (Modificado de Zadik Z *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 60: 513, 1985.) **(B)** Variações nas concentrações de IGF-I no soro com a idade. (Modificado de Jull A *et al.* *J Clin Endocrinol Metab* 78: 744, 1994.)

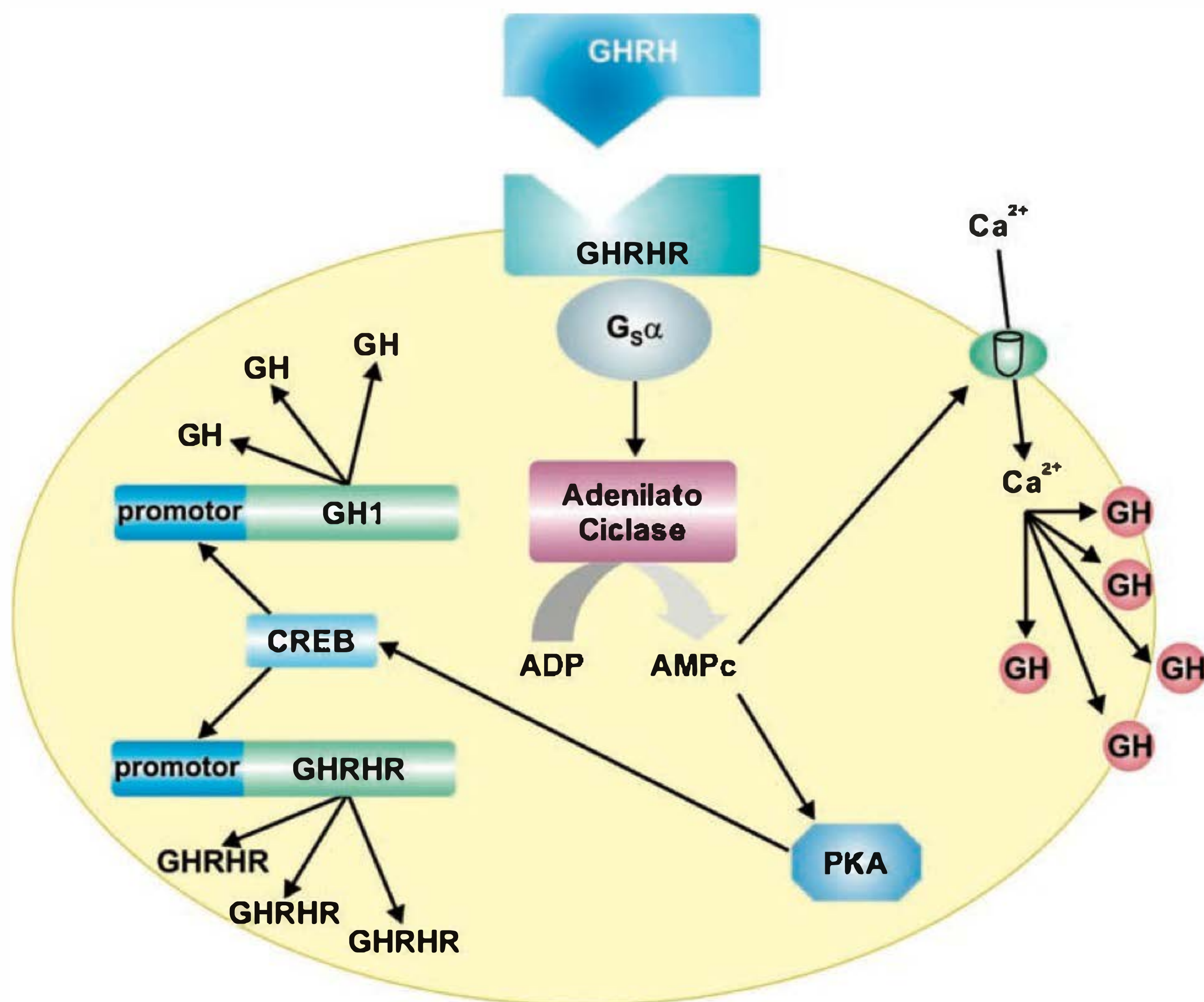


Fig. 50.10 Representação esquemática do mecanismo de ação do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) no somatotrofo hipofisário estimulando a síntese e secreção do hormônio do crescimento (GH). A ligação do GHRH ao seu receptor ativa a proteína G estimuladora que estimula a adenilato ciclase, aumentando o AMPc. O aumento de AMPc eleva a concentração de cálcio intracelular que estimula a liberação de GH pelo somatotrofo. O aumento intracelular de AMPc também estimula a proteína quinase A (PKA), levando à ativação do gene GH1 e à transcrição de GHRH. GHRHR = receptor do GHRH; CREB = proteína ligante ao elemento responsivo ao AMPc.

meabilidade da membrana somatotrófica ao cálcio, que parece ser muito mais importante para seu efeito na inibição da liberação do GH.

OUTROS HORMÔNIOS ENVOLVIDOS NO CRESCIMENTO

Hormônios da tireóide

Os hormônios tireoidianos – tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3) – são essenciais para o crescimento normal. Eles são necessários para a síntese e secreção do GH e para o seu efeito promotor do crescimento.

As concentrações de GH estão acentuadamente reduzidas no plasma dos indivíduos hipotireóides. Esta redução se deve à menor amplitude dos pulsos de secreção e, possivelmente, à diminuição da sua frequência. A transcrição do gene humano do GH não é afetada diretamente por T_3 . Entretanto, o T_3 pode, indiretamente, afetar a síntese do GH mantendo a capacidade normal de resposta dos somatotrofos ao GHRH. Estímulos da secreção do GH, como a hipoglicemia induzida pela insulina, produzem aumentos anormalmente pequenos na concentração de GH do plasma de indivíduos hipotireóides. Essas respostas diminuídas aos sinais estimuladores refletem, provavelmente, sensibilidade diminuída ao GHRH, bem como a depleção de reservas de GH.

Crianças com hipotireoidismo manifestam retardo no crescimento devido ao crescimento lento dos ossos. T_3 e T_4 potenciam os efeitos do GH sobre o crescimento dos ossos longos e aumentam os efeitos sobre a síntese de proteína no músculo e no fígado. As concentrações de IGF-I são reduzidas no sangue dos indivíduos hipotireóides, em parte por causa do GH circulante diminuído e pela capacidade de resposta diminuída do fígado ao GH.

Os hormônios tireoidianos exercem efeitos estimuladores no sistema nervoso ao longo da vida, e não apenas durante a infância. No indivíduo adulto o hipotireoidismo leva a letargia mental acentuada que é prontamente reversível pela reposição hormonal. Por outro lado, o indivíduo com hipertireoidismo é nervoso e hiperativo.

Insulina

Quantidades adequadas de insulina são necessárias para o crescimento normal. Estruturalmente, a insulina está intimamente relacionada ao IGF-I e ao IGF-II e, quando presente em concentrações adequadas, pode atuar nos receptores de IGF em alguns tecidos. Além disso, a insulina aumenta o número de receptores de GH e IGF na superfície de algumas células e pode elevar a produção de IGF-I.

Com relação ao crescimento, seus efeitos inibitórios sobre a degradação das proteínas são particularmente importantes. Além do seu efeito anabólico geral, entre-

tanto, a insulina exerce efeitos diretos específicos sobre o crescimento, promovendo diferenciação e divisão celulares durante a vida fetal (e provavelmente durante a infância também).

Concentrações ótimas de insulina no sangue são necessárias para manter o crescimento normal durante a vida pós-natal. A insulina estimula a síntese protéica e seus efeitos inibitórios sobre a degradação das proteínas são particularmente importantes para o crescimento. Consequentemente, sem insulina, as respostas normais ao GH não são observadas. Os efeitos anabólicos do hormônio sobre as proteínas corporais não podem ser expressos ou são mascarados pelos processos catabólicos simultâneos e descontrolados. Pelo menos parte da influência da insulina sobre o crescimento está relacionada com o seu papel central na regulação do metabolismo energético.

Apesar de insulina ser usada para provocar a secreção de GH, é a hipoglicemia resultante, mais do que a própria insulina, que estimula a liberação de GH.

Glicocorticóides

O crescimento normal requer a secreção de glicocorticóides, cujos efeitos disseminados promovem o funcionamento ótimo de diversos sistemas de órgãos, a sensação de saúde e de bem-estar e o apetite normal. Os glicocorticóides são necessários para a síntese de GH e têm efeitos complexos sobre a secreção deste. Glicocorticóides, quando administrados agudamente, podem acentuar a transcrição do gene do GH e aumentar a capacidade dos somatotrofos de responder ao GHRH. No entanto, a secreção do GH é reduzida pelo excesso de glicocorticóides, provavelmente como resultado da produção aumentada de somatostatina.

Em humanos, o hormônio mais importante secretado pelo córtex da adrenal em resposta ao estresse é o **cortisol**. Em certas circunstâncias de estresse prolongado ou repetitivo, ele pode apresentar efeitos potentes contra o crescimento. Quando presente em altas concentrações, o cortisol inibe a síntese de DNA, estimula o catabolismo protéico em vários órgãos, e inibe o crescimento ósseo. Além do mais, o cortisol pode causar fraturas ósseas pela inibição dos osteoblastos e estimulação dos osteoclastos. As crianças que sofrem de superprodução de glicocorticóides (doença de Cushing) apresentam certo grau de interrupção do crescimento. Pelo mesmo motivo, as crianças que apresentam elevação da concentração de cortisol no plasma que geralmente acompanha as infecções e outros estresses podem sofrer retardos no crescimento.

Prejuízos semelhantes do crescimento são vistos em crianças tratadas cronicamente com altas doses de glicocorticóides para controlar a asma ou distúrbios inflamatórios. Devido aos seus efeitos catabólicos, os glicocorticóides antagonizam as ações do GH no músculo e no tecido linfóide.

O cortisol e os esteróides similares são usados comumente na prática médica em pessoas com artrite e outras doenças inflamatórias. Um efeito colateral de tais tratamentos é o aumento do catabolismo protéico, da reabsorção óssea e da ocorrência de fraturas.

Hormônios sexuais

EFEITOS DOS ANDRÓGENOS

O início da maturação sexual é acompanhado por aceleração dramática do crescimento. O estirão do crescimento da adolescência, como outras alterações da puberdade, é atribuído aos hormônios esteróides das gônadas e talvez das adrenais. Os androgênios, produzidos nos testículos e nas glândulas adrenais, são chamados de **esteróides anabólicos** porque, além de seu efeito sobre órgãos sexuais acessórios, estimulam o crescimento linear no adolescente.

Entretanto, diferentemente do GH, os hormônios sexuais não só estimulam o crescimento ósseo, mas também o interrompem, após induzirem o fechamento das epífises ósseas. Este efeito aparentemente paradoxal dos hormônios sexuais explica o padrão de crescimento observado na adolescência – um alongamento rápido dos ossos seguido de parada completa do crescimento ao longo da vida do indivíduo.

A maior parte do efeito do androgênio como promotor do crescimento parece resultar da secreção aumentada do GH. Durante o estirão puberal de crescimento ou quando são fornecidos androgênios às crianças pré-púberes, há aumentos na frequência e amplitude dos pulsos de secreção do GH (Figura 50.4). Durante a puberdade, as concentrações de GHRH estão aumentadas no sangue periférico de meninos e meninas. A concentração de IGF-I no sangue também aumenta durante o estirão de crescimento da puberdade ou depois da administração de androgênios às crianças pré-púberes, sendo este aumento, provavelmente, uma consequência da secreção aumentada de GH (Figura 50.9). Usualmente, certa estimulação do crescimento pode ser obtida apenas com administração de androgênios em crianças com deficiência de GH, e aquelas que sofrem deficiência isolada de GH frequentemente apresentam pequeno estirão de crescimento da puberdade, mesmo sem terapia de reposição.

Além de promover o crescimento linear, os androgênios estimulam o crescimento dos músculos, particularmente da parte superior do corpo, mesmo após a soldadura das epífises. A secreção de androgênios durante a puberdade, nos meninos, duplica a massa muscular, aumentando o tamanho e o número das células musculares. A estimulação do crescimento muscular pode acontecer na ausência de GH ou de hormônios tireoidianos e parece ser mediada por receptores específicos de androgênio. Por causa disso, os agentes sintéticos semelhantes à testosterona comumente chamados de esteróides anabolizantes são utilizados por atletas, tanto masculinos quanto femininos, na tentativa de aumentar a força e a massa muscular. Entretanto, esses esteróides possuem muitos efeitos colaterais potencialmente tóxicos (por exemplo, lesões hepáticas, aumento do risco de câncer de próstata e infertilidade). Além disso, em mulheres eles podem levar à masculinização.

EFEITOS DOS ESTRÓGENOS

Apesar de as relações dos androgênios testiculares com o crescimento puberal nos meninos serem diretas, as ações correspondentes dos estrogênios nas meninas são complexas. Ao mesmo tempo que os esteróides gonadais promovem crescimento linear, eles aceleram o fechamento

Tabela 50.1 Alguns fatores locais de crescimento e suas ações principais

Fator	Efeitos principais
Fator de crescimento epidérmico (EGF)	Acelera a abertura das pálpebras e o crescimento dos dentes em camundongos neonatos; manutenção dos tecidos epiteliais
Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF)	Facilita a cicatrização de ferimentos; atrai macrófagos; estimula a divisão de fibroblastos e células endoteliais
Fatores de crescimento transformadores (TGF) TGF-alfa TGF-beta	Podem inibir ou estimular o crescimento celular, dependendo da presença de outros fatores
Fatores de crescimento dos fibroblastos (FBGF) FBGF básicos FBGF ácidos	Estimulam a divisão celular; podem servir como fatores de angiogênese e promover a formação de vasos sanguíneos e a revascularização dos tecidos
Fator de crescimento neural (NGF)	Promove a diferenciação dos neurônios simpáticos e sensoriais
Citocinas Interleucinas 1-6 Fatores estimuladores de colônias Fator de necrose tumoral (TNF)	Regulam o crescimento e a função dos linfócitos e outras células Regulam o crescimento e a função dos leucócitos sanguíneos Ações variáveis sobre o crescimento celular, a diferenciação e a apoptose, dependendo da presença de outros fatores

das epífises e, portanto, limitam a altura final que pode ser atingida. Os somatotrofos tendem a ser mais sensíveis às influências ambientais nas mulheres que nos homens, e as concentrações circulantes de GH tendem a subir mais prontamente nas mulheres em resposta aos estímulos que as provocam. Nas mesmas concentrações em que inibem o crescimento, os estrogênios aumentam a secreção de GH. As crianças que sofrem de **puberdade precoce** e, portanto, apresentam seu estirão de crescimento enquanto as colegas estão crescendo num ritmo pré-puberal mais lento, provavelmente serão as mais altas e fisicamente mais desenvolvidas, ao final do primeiro grau escolar, mas estarão entre as de menores estaturas de sua turma, ao término do segundo grau. Apesar de não estar bem estabelecida a sua base molecular, os efeitos inibitórios dos estrógenos sobre o crescimento parecem resultar de interferência com a ação do GH ao nível de suas células-alvo.

Ocasionalmente, os pediatras administram estrogênio para retardar o crescimento e apressar o fechamento epifisário em meninas jovens cuja alta estatura ameaça produzir dificuldades emocionais e sociais. Inversamente, a deficiência de hormônios gonádicos, se não for tratada, retarda o fechamento das epífises; apesar da ausência do estirão de crescimento puberal, essas pessoas hipogonádicas tendem a ser altas e ter braços e pernas especialmente longos.

Outros hormônios e fatores de crescimento

Os IGF pertencem a apenas uma família de fatores de crescimento que parecem operar como promotores autócrinos, parácrinos e, às vezes, sistêmicos da divisão e da diferenciação celular. Uma lista parcial de fatores de cres-

cimento bem estabelecidos e de suas ações principais é apresentada na Tabela 50.1. Muitos desses fatores foram descobertos e estudados devido ao seu papel como promotores da divisão ou diferenciação de células em culturas de tecidos. A maioria parece ser constituída por reguladores locais da resposta imunológica e de processos como a cicatrização de ferimentos, o reparo dos tecidos, a regeneração ou a simples substituição de células envelhecidas. Entretanto, alguns são encontrados na circulação e podem funcionar como hormônios verdadeiros. Alguns fatores podem ser importantes, principalmente durante o período embrionário. Os fatores de crescimento, sem dúvida, desempenham um papel importante e provavelmente decisivo na reposição e remodelação organizada de novos tecidos, tal como ocorre normalmente na infância até a idade adulta e durante a recuperação de traumas e doenças.

LEITURA ADICIONAL

1. Carter-Su C, Swartz J, Smit L. Molecular mechanism of growth hormone action. *Annual Review of Physiology* 58: 187-207, 1996.
2. Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin: link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Review of Endocrinology and Metabolism Diabetes* 3: 325-338, 2002.
3. Cohen P, Eosenfeld RG. Growth regulation. In: Griffin JE, Ojeda SR, editors. *Textbook of Endocrine Physiology*. 4th ed. Oxford University Press, 2000, pp. 286-302.
4. Gluckman PD, Pinal CS. Regulation of fetal growth by the somatotrophic axis. *Journal of Nutrition* 133: 1741S-1746S, 2003.
5. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW. Effects of human growth hormone in man over 60 years old. *The New England Journal of Medicine* 323: 1-6, 1990.

HORMÔNIOS ADRENAIS

Luiz Carlos C. Navegantes

Anatomia e localização da glândula adrenal**O córtex adrenal**

- Hormônios produzidos pelo córtex
- Síntese e secreção dos hormônios adrenocorticais
- O zoneamento funcional da esteroidogênese
- Transporte no plasma
- Mecanismo de ação
- Regulação da secreção
- Funções dos hormônios adrenocorticais

A medula adrenal

- Hormônios produzidos pela medula adrenal
- Síntese e secreção das catecolaminas
- Metabolismo e excreção
- Mecanismo de ação
- Funções das catecolaminas
- Regulação da secreção das catecolaminas

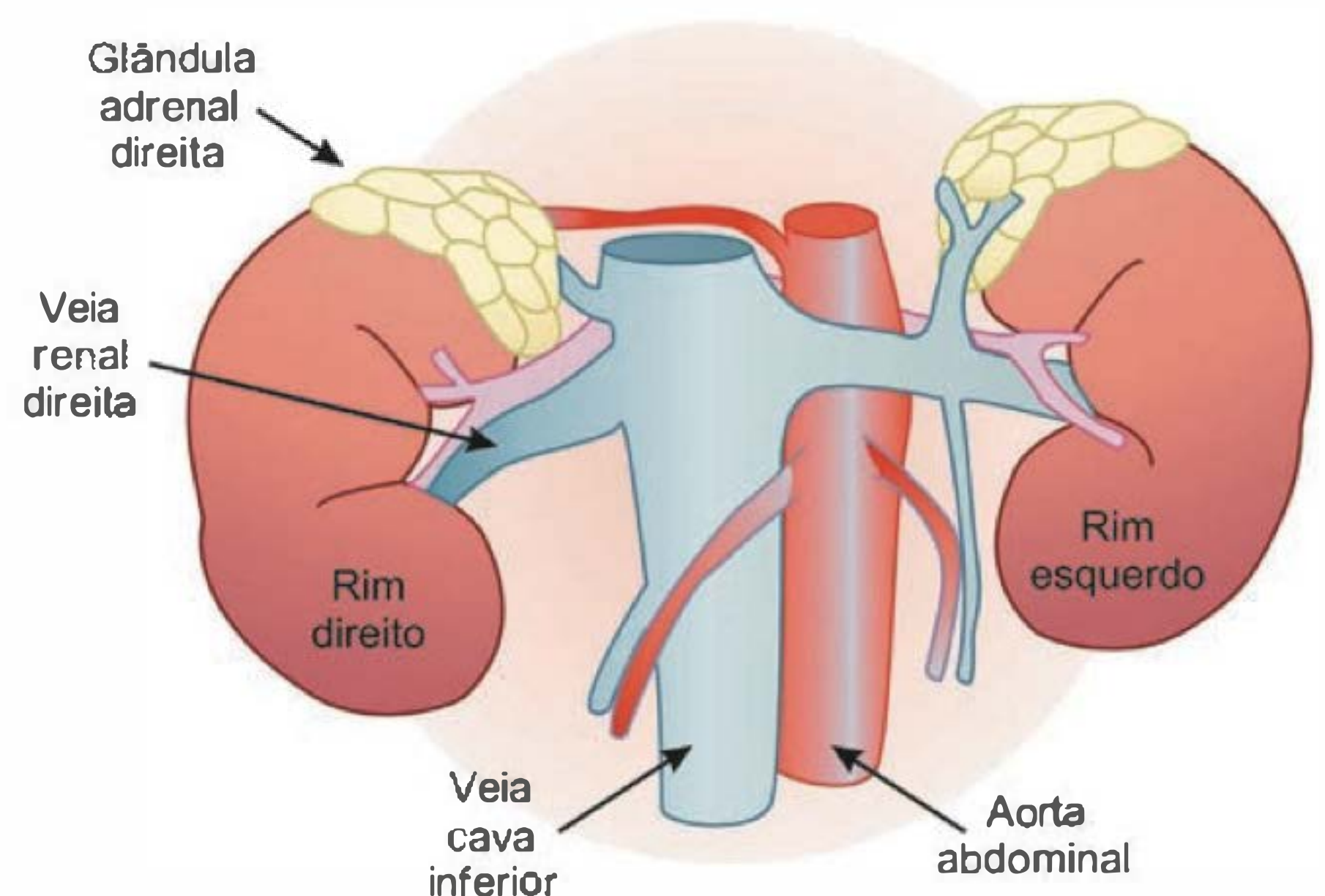


Fig. 51.1 Anatomia da glândula adrenal.

ANATOMIA E LOCALIZAÇÃO DA GLÂNDULA ADRENAL

As glândulas adrenais ou supra-renais localizam-se acima dos rins. Cada adrenal humana é formada por dois tecidos endócrinos distintos: uma porção externa, o **córtex adrenal**, que sintetiza **hormônios esteróides**, e uma região mais interna, a **medula adrenal**, que produz **catecolaminas**, adrenalina e noradrenalina. Ao contrário das células do córtex, que se originam do mesoderma, as da medula derivam de células neuroectodérmicas dos gânglios simpáticos. Em função de sua elevada produção hormonal, as adrenais recebem, por grama de tecido, um dos maiores fluxos sanguíneos do organismo. O suprimento de sangue arterial é proveniente de ramos da aorta, das artérias renais e das artérias frênicas. Estes vasos ramificam-se e dão origem a uma rede de capilares que conecta o córtex à medula, expondo as células da medula a altas concentrações de hormônios esteróides. A veia adrenal direita desemboca na veia cava inferior, enquanto a veia adrenal esquerda drena na veia renal do mesmo lado (Figura 51.1).

O córtex adrenal

No homem, o córtex constitui cerca de 85% da adrenal e é formado por 3 zonas anatomicamente distintas. A região mais externa, logo abaixo da cápsula cortical, é a zona **glomerulosa**. A região média, a maior de todas, é a zona **fasciculada**, enquanto a zona mais interna é a **reticular** (Figura 51.2). As células que compõem as diferentes zonas são especializadas na síntese de hormônios esteróides e, por isso, possuem uma grande quantidade de gotículas lipídicas, mitocôndrias e retículo endoplasmático.

HORMÔNIOS PRODUZIDOS PELO CÓRTEX

Os três tipos de células do córtex adrenal produzem vários hormônios esteróides, secretados de modo independente. As células da zona glomerulosa sintetizam mineralocorticóides (p. ex., **aldosterona**), que são hormônios vitais para o balanço de sódio e potássio, assim como do volume extracelular; as células da zona fasciculada produzem glicocorticóides (p. ex., **cortisol**), que também são essenciais à vida em virtude de seus efeitos no metabolismo intermediário; final-

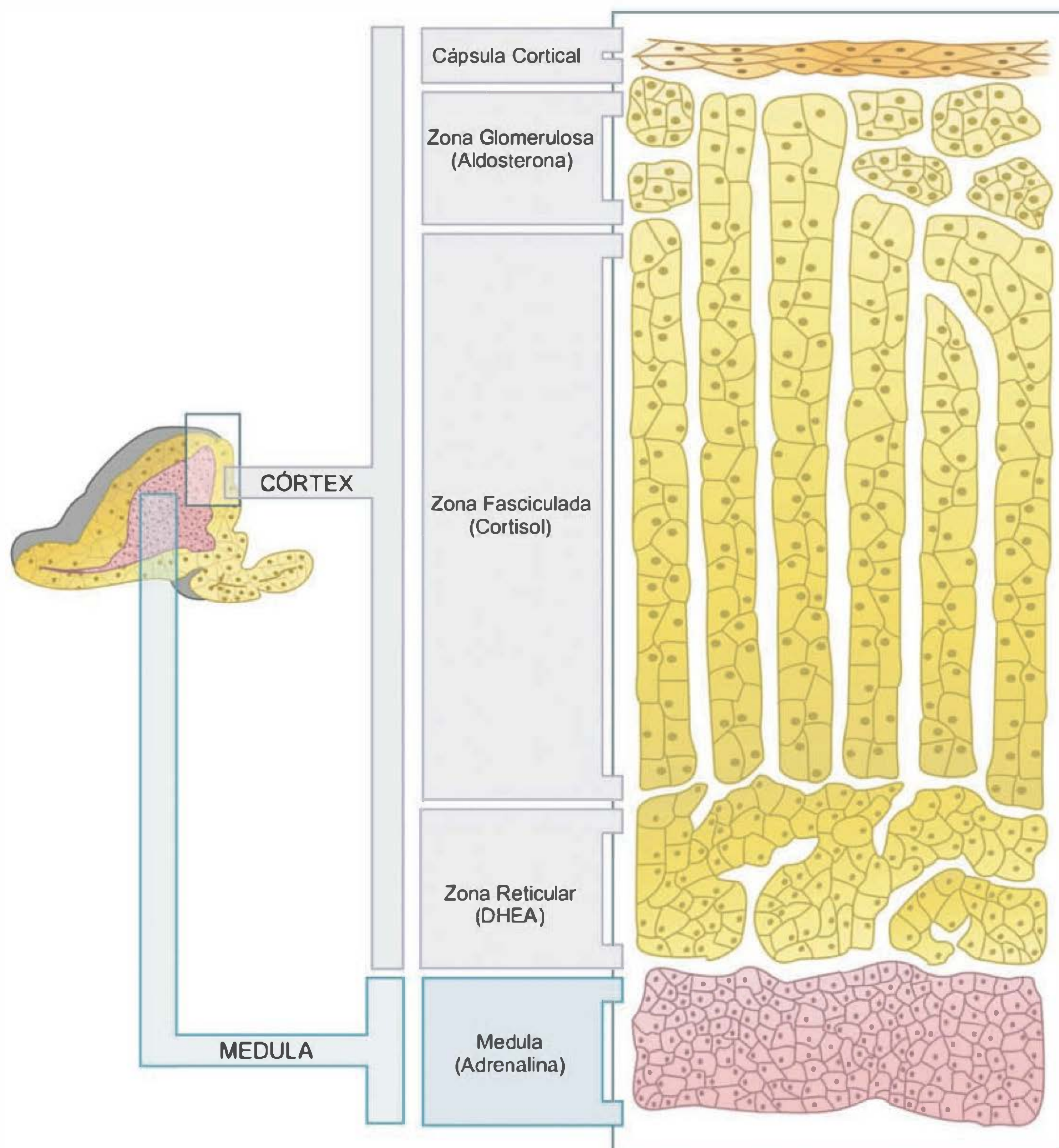


Fig. 51.2 Representação esquemática da histologia da glândula adrenal humana identificando-se as diferentes zonas do córtex e medula. Entre parênteses está indicado o principal hormônio secretado em cada região (DHEA, desidroepiandrosterona).

mente, as células da zona reticular produzem esteróides sexuais, especialmente **andrógenos**, cuja importância fisiológica é relativamente pequena em condições normais.

SÍNTESE E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS ADRENOCORTICAIS

Os hormônios produzidos pelo córtex adrenal são formados a partir do **colesterol**, que é o precursor de todos os hormônios esteróides. As células que produzem esteróides podem sintetizar o colesterol a partir do acetato, mas a principal fonte de colesterol na adrenal é aquela proveniente das lipoproteínas circulantes, principalmente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL). As LDL interagem com receptores específicos de membrana nas células corticais e, em seguida, são internalizadas e degradadas

pelos lisossomas liberando o colesterol livre, o qual pode ser utilizado para a **esteroidogênese** (síntese de esteróide). O colesterol não utilizado pode ser armazenado na forma de éster de colesterol. Esta é a principal forma de depósito de hormônios esteróides nas células adrenocorticais.

Em cada zona do córtex adrenal a presença e a abundância de enzimas específicas de hidroxilação (adição de hidroxila na molécula) dos esteróides determinam o perfil dos produtos secretados pelas células. Essas enzimas fazem parte do citocromo P450 e estão localizadas na mitocôndria ou no retículo endoplasmático liso das células adrenocorticais. Assim, na glândula adrenal humana, o colesterol é metabolizado por ação dessas diferentes enzimas esteroidogênicas, podendo formar aldosterona, cortisol ou andrógenos (Figura 51.3).

vertem a pregnenolona em progesterona. No retículo endoplasmático liso, a 17α-hidroxiprogesterona é hidroxilada em seu carbono 21 por ação da 21α-hidroxilase, produzindo 11-desoxicortisol. A este esteróide é adicionada outra hidroxila, pela ação enzimática da 11β-hidroxilase, para que, finalmente, seja produzido o cortisol.

Síntese dos andrógenos

As células da camada fasciculada e reticular do córtex adrenal têm a capacidade de produzir andrógenos. Estas células convertem 17α-hidroxipregnenolona e 17α-hidroxiprogesterona nos respectivos andrógenos adrenais, desidroepiandrosterona (DHEA) e androstenediona. Esta reação enzimática é catalisada pela 17,20-desmolase. A androstenediona pode também ser formada diretamente a partir do DHEA pelas ações enzimáticas da 3β-HSD e isomerase. A maior parte da DHEA produzida é sulfatada dentro da glândula, formando o sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S). Esses esteróides são compostos androgênicos fracos quando comparados a testosterona e diidrotestosterona. No entanto, alguns tecidos extra-adrenais, como o tecido adiposo, podem convertê-los em andrógenos e estrógenos mais potentes. Apenas quantidades mínimas de testosterona e estradiol são diretamente secretadas pela zona reticular.

O ZONEAMENTO FUNCIONAL DA ESTEROIDOGÊNESE

O zoneamento funcional do córtex corresponde exatamente à divisão anatômica das três camadas corticais e é atribuível a diferenças na distribuição regional das enzimas esteroideogênicas. A zona glomerulosa, individualmente, e as zonas fasciculada e reticular associadas podem ser consideradas como dois órgãos endócrinos distintos, visto que secretam produtos diferentes com regulação independente. As células da zona glomerulosa são as únicas células adrenocorticais que expressam a aldosterona sintase e, por isso, possuem a capacidade exclusiva na produção de aldosterona. Por outro lado, a enzima 17α-hidroxilase, necessária para a síntese de cortisol e andrógenos, é encontrada nas zonas internas do córtex, fasciculada e reticular, mas está presente em quantidades muito pequenas na zona glomerulosa. Dessa forma, apenas as células presentes nas camadas mais internas são capazes de sintetizar cortisol. Essas diferenças funcionais entre as três camadas corticais são importantes para o diagnóstico das diversas doenças do córtex adrenal (Quadro 51.1).

Quadro 51.1 Hiperplasia adrenal congênita

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) abrange um grupo de doenças hereditárias caracterizadas por um defeito enzimático na via esteroideogênica do córtex adrenal. A manifestação clínica das diferentes formas da HAC irá depender de qual hormônio adrenocortical não foi sintetizado, da produção excessiva de precursores esteróides na via que precede o bloqueio ou de ambos os processos. A forma da doença mais comum é a deficiência da 21α-hidroxilase. A deficiência desta enzima resulta em produção inadequada de glicocorticóides e mineralocorticóides. Uma vez que o cortisol não exerce atividade inibitória no eixo hipotálamo-hipofisário, grandes quantidades de ACTH (hormônio adrenocorticotrópico) são liberadas para a circulação na tentativa de restaurar a síntese dos hormônios adrenocorticais. Como a enzima 21α-hidroxilase está inativa, cortisol e aldosterona não serão sintetizados. No entanto, outras enzimas esteroideogênicas como a 20,22-desmolase, a 17α-hidroxilase, a 3β-HSD e a 11β-hidroxilase serão ativadas pelo ACTH, levando, assim, à produção excessiva de precursores esteróides dos andrógenos adrenais. O aumento na produção de andrógenos acompanhado pelo declínio na secreção de cortisol e aldosterona leva a virilização, desidratação, hipotensão e hipoglicemia. Em meninas, a presença de quantidades excessivas de andrógenos na via intra-uterina pode ocasionar o aparecimento de genitália ambígua ao nascimento.

TRANSPORTE NO PLASMA

Os esteróides adrenais não são armazenados nas células corticais. Sua velocidade de secreção é regulada pelo processo de síntese. Por serem hormônios bastante solúveis em lipídeos atravessam facilmente a membrana plasmática e, assim, alcançam a circulação. No plasma, circulam livres ou ligados a proteínas plasmáticas. A ligação protéica aumenta a meia-vida plasmática dos hormônios esteróides no plasma, fazendo com que estes permaneçam mais tempo no sangue quando comparados aos hormônios protéicos. No entanto, é importante lembrar que apenas o hormônio livre é biologicamente ativo e capaz de exercer seus efeitos nas células-alvo. A fração livre hormonal está em equilíbrio com a fração ligada à proteína, podendo esta última fornecer hormônio livre, de acordo com as necessidades do organismo. Em algumas situações patológicas como, por exemplo, nas doenças hepáticas, a fração hormonal ligada à proteína pode estar anormalmente baixa,

Tabela 51.1 Quantidades de hormônios adrenocorticais livres e ligados a proteínas plasmáticas

Esteróide	% ligado a proteína		
	% livre	CBG	Albumina
Cortisol	3-4	90	7
Aldosterona	37	21	42
DHEA	2	—	98

CBG = globulina fixadora de corticosteróide; DHEA = desidroepiandrosterona.

levando a um desvio no equilíbrio entre o hormônio livre e o ligado. Embora, nessas condições, possa haver uma diminuição na quantidade total dos hormônios adrenocorticais à custa da fração ligada, não haverá doença adrenal, uma vez que a fração livre hormonal que é a biologicamente ativa e regulada está normal.

A maior parte do cortisol secretado pela adrenal (90%) é transportada ligada a uma proteína sintetizada pelo fígado conhecida como globulina fixadora de corticosteróide (CBG, de *corticosteroid binding globulin*) ou **transcortina**. Parte do cortisol plasmático (7%) também está ligada à albumina, que tem uma afinidade muito inferior à da CBG para o cortisol. Apenas 3 a 4% do cortisol circulante estão na forma livre. Aproximadamente 37% da aldosterona secretada pelas adrenais permanecem livres no plasma. O restante encontra-se ligado à CBG (~21%) e albumina (~42%) (Tabela 51.1).

MECANISMO DE AÇÃO

Glicocorticóides

Os glicocorticóides e os mineralocorticóides entram na célula-alvo por difusão passiva e ativam, no citoplasma, receptores específicos para hormônios esteróides. Apesar de suas estruturas serem bastante semelhantes, os receptores dos glicocorticóides e dos mineralocorticóides são entidades separadas. Praticamente todas as células do organismo possuem receptores para glicocorticóides (GR, de *glucocorticoid receptors*). Esses receptores localizam-se, inicialmente, no citoplasma, complexados a proteínas inibitórias. O acoplamento ao glicocorticóide causa a dissociação dessas proteínas do GR, fazendo com que o complexo hormônio-receptor fique ativado e se transloque para o núcleo da célula, de lá se associando ao elemento regulador dos glicocorticóides (GRE, de *glucocorticoid regulatory elements*) localizado no DNA (Figura 51.4). Como resultado da ativa-

ção do GRE e de seus efeitos subsequentes na transcrição de genes específicos, a síntese de certas proteínas é estimulada ou reprimida. O efeito na síntese de proteínas demora cerca de 1 hora, pelo menos, para ocorrer. Embora o controle transcricional seja o principal mecanismo de ação dos glicocorticóides, algumas ações rápidas (de segundos a minutos) também têm sido descritas como resultado da ação direta desses hormônios nas membranas plasmáticas.

Mineralocorticóides

Os GR são estruturalmente homólogos aos receptores para os mineralocorticóides, esteróides sexuais, vitamina D, vitamina A e hormônios tireoideanos. Os receptores de mineralocorticóides (MR, de *mineralocorticoid receptors*) possuem uma distribuição muito mais restrita no organismo quando comparados aos GR, sendo expressos em órgãos específicos como os rins, cólon e glândulas salivares. Curiosamente, os MR possuem afinidade de ligação semelhante para aldosterona e cortisol. No entanto, em situações fisiológicas, os MR não são ativados pelo cortisol. Isto se deve à presença, nos tecidos ricos em MR, de uma enzima de metabolização, a 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase do tipo 2 (11 β -OHSD2), cuja função é converter o cortisol em cortisona, um metabólito inativo. Embora as concentrações plasmáticas de cortisol sejam muito maiores do que as de aldosterona (cerca de 100 vezes), a 11 β -OHSD2 previne a ativação dos MR pelo cortisol, favorecendo a ação da aldosterona. Na ausência da expressão desta enzima os pacientes apresentam manifestações clínicas semelhantes às de um quadro de hiperaldosteronismo. No entanto, esse aumento é apenas aparente, já que a ativação dos MR deve-se à facilitação da ação do cortisol e não ao excesso de aldosterona.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO

Glicocorticóides

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPOFISÁRIO. A secreção de cortisol é regulada pelo eixo hipotálamo-hipofisário. Células da adeno-hipófise conhecidas como **corticotropos** liberam o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ou corticotropina, cujas síntese e secreção dependem da ação de um neuropeptídeo hipotalâmico, o hormônio liberador de corticotropina (CRH). O ACTH secretado em resposta ao CRH é transportado pelo sangue até as células adrenocorticais, onde estimula a síntese e liberação do cortisol. Por retroalimentação negativa, o cortisol circulante completa a alça de regulação, inibindo a liberação de ACTH e de CRH na hipófise e hipotálamo, respectivamente (Figura 51.5). Nos corticotropos da hipófise anterior, o cortisol inibe a expressão gênica dos receptores do CRH e da pró-opiomelanocortina (POMC), a molécula precursora do ACTH. Além desses efeitos, o cortisol inibe a liberação do ACTH armazenado em vesículas secretórias nos corticotropos. O cortisol também age nos neurônios produtores de CRH no hipotálamo. Concentrações plasmáticas elevadas de cortisol diminuem a expressão do RNAm do CRH, o seu conteúdo e a liberação do CRH pré-sintetizado dos neurônios do núcleo paraventricular.

O ACTH é um hormônio peptídico composto por 39 aminoácidos. Os corticotropos sintetizam o ACTH a partir

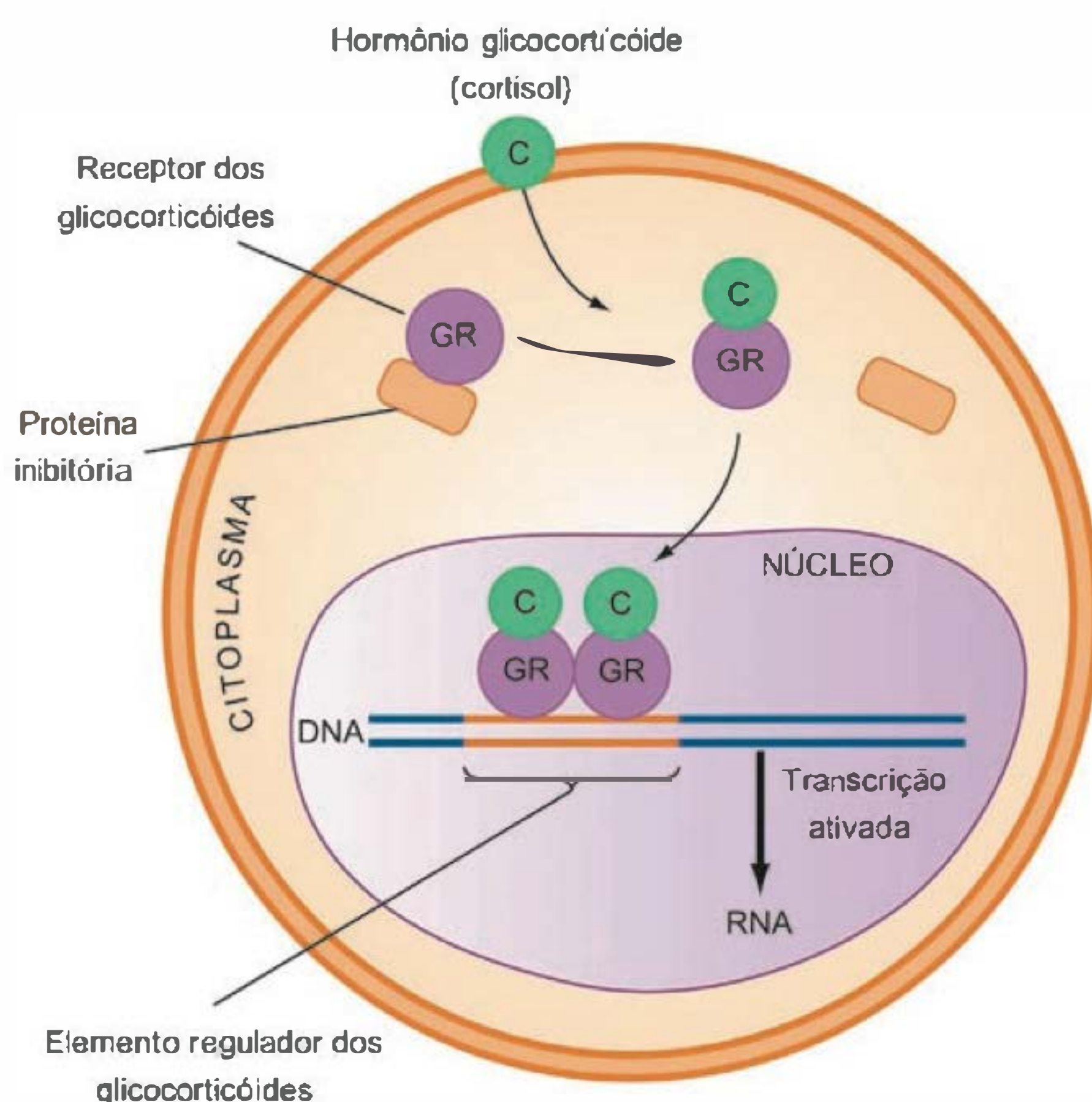


Fig. 51.4 Mecanismo de ação dos glicocorticóides.

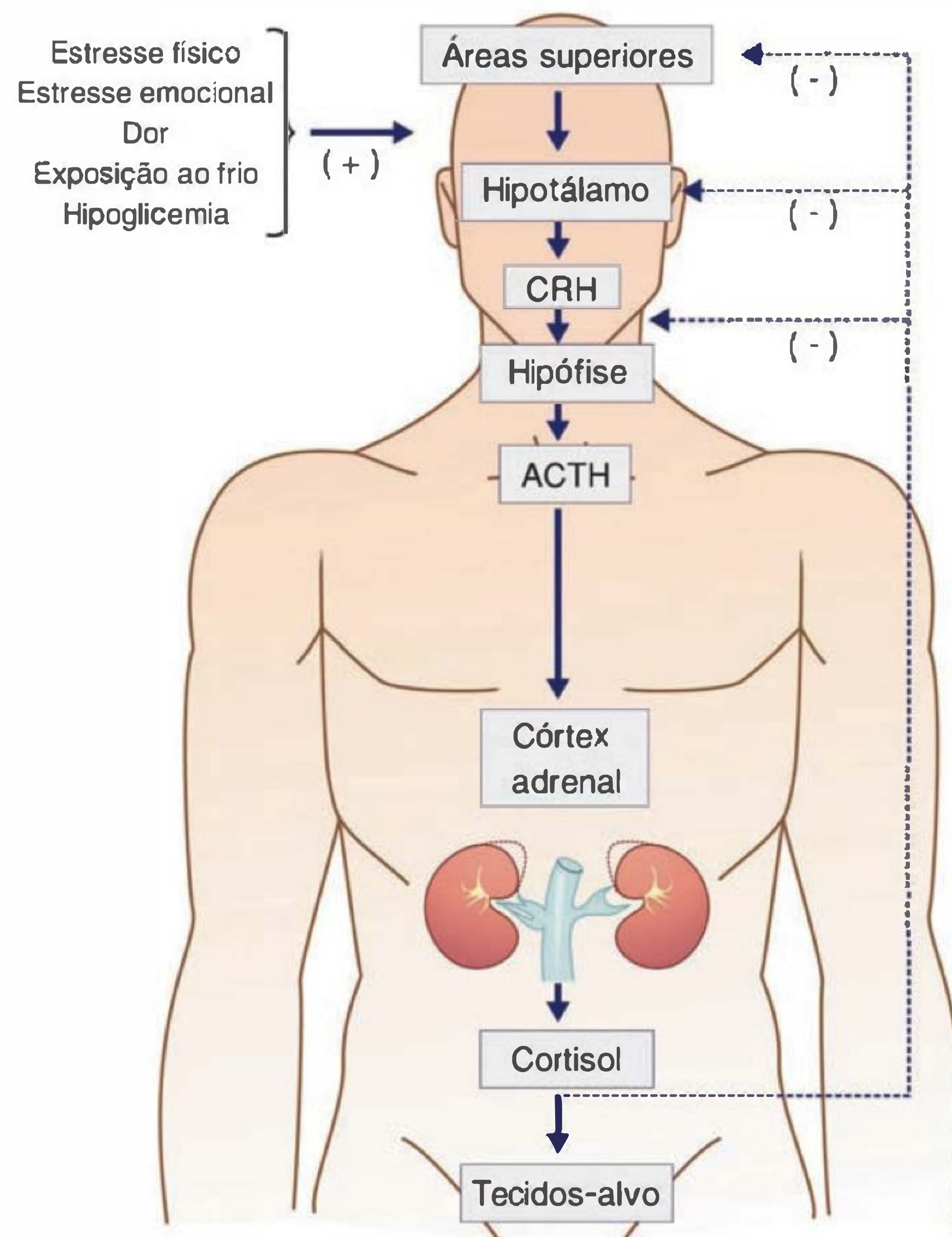


Fig. 51.5 Regulação negativa do cortisol sobre os mecanismos que estimulam sua secreção. CRH, hormônio liberador de corticotropina; ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.

do processamento pós-traducional da POMC. Juntamente com o ACTH, vários outros peptídeos são formados, tais como o opióide β -endorfina e os hormônios melanócito-estimulantes. A síntese desses peptídeos varia de acordo com o tecido que expressa a POMC.

O ACTH age em receptores de membrana plasmática conhecidos como **receptores de melanocortina** do tipo 2 (MC2-R), os quais são expressos nos 3 tipos de células das camadas do córtex adrenal. Mas, como apenas as células da zona fasciculada e reticular possuem a enzima 17α -hidroxilase necessária para a síntese do cortisol, estas células são as únicas que secretam cortisol em resposta ao ACTH. O acoplamento do ACTH ao MC2-R ativa, via proteína Gs, a adenilato ciclase. Isto resulta na conversão do ATP em adenosina 3', 5' monofosfato cíclico (AMPc) que, por sua vez, estimula a proteína quinase dependente do AMPc (PKA) a fosforilar diferentes proteínas intracelulares responsáveis pelos efeitos agudos e crônicos do ACTH. Os efeitos rápidos do ACTH no córtex adrenal resultam em aumento da atividade da 20,22-desmolase, a enzima responsável pela clivagem da cadeia lateral do colesterol, transformando-o em pregnenolona. Mas, para que isto aconteça, é necessário que o colesterol seja transferido da membrana externa da mitocôndria para a sua membrana interna, local onde se situa a enzima. Esse transporte do colesterol é mediado pela proteína regulatória aguda da esteroidogênese, cha-

mada de StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), cuja atividade intracelular é bastante aumentada pelo ACTH. Além desses efeitos, o ACTH também induz um aumento na quantidade de colesterol livre disponível para a esteroidogênese por estimular a captação de LDL e promover a hidrólise de ésteres de colesterol, aumentando, assim, a reserva de colesterol livre intracelular (Figura 51.6).

Os efeitos de longo prazo do ACTH incluem estímulo do crescimento da glândula, do seu fluxo sanguíneo e um estímulo generalizado da síntese de todas as enzimas esteroidogênicas do citocromo P450.

RITMO CIRCADIANO E ESTRESSE. O padrão de liberação do cortisol da adrenal não é uniforme. Existem períodos de "picos" de secreção que acontecem entre 15 e 30 minutos após a liberação do ACTH. O padrão "pulsátil" de secreção do ACTH depende da liberação do CRH hipotalâmico. No entanto, o mecanismo pelo qual os neurônios hipotalâmicos geram ritmos "pulsáteis" de secreção ainda não é bem compreendido. Nos seres humanos, o maior "pico" de secreção do cortisol acontece por volta das 8h da manhã e se repete a cada 24 horas (Figura 51.7). Assim, existe um ritmo circadiano das concentrações plasmáticas do cortisol, sendo os valores mais elevados observados pela manhã. O padrão diurno de secreção do cortisol é intrínseco ao sistema de controle hipotálamo-hipofisário, mas também está relacionado

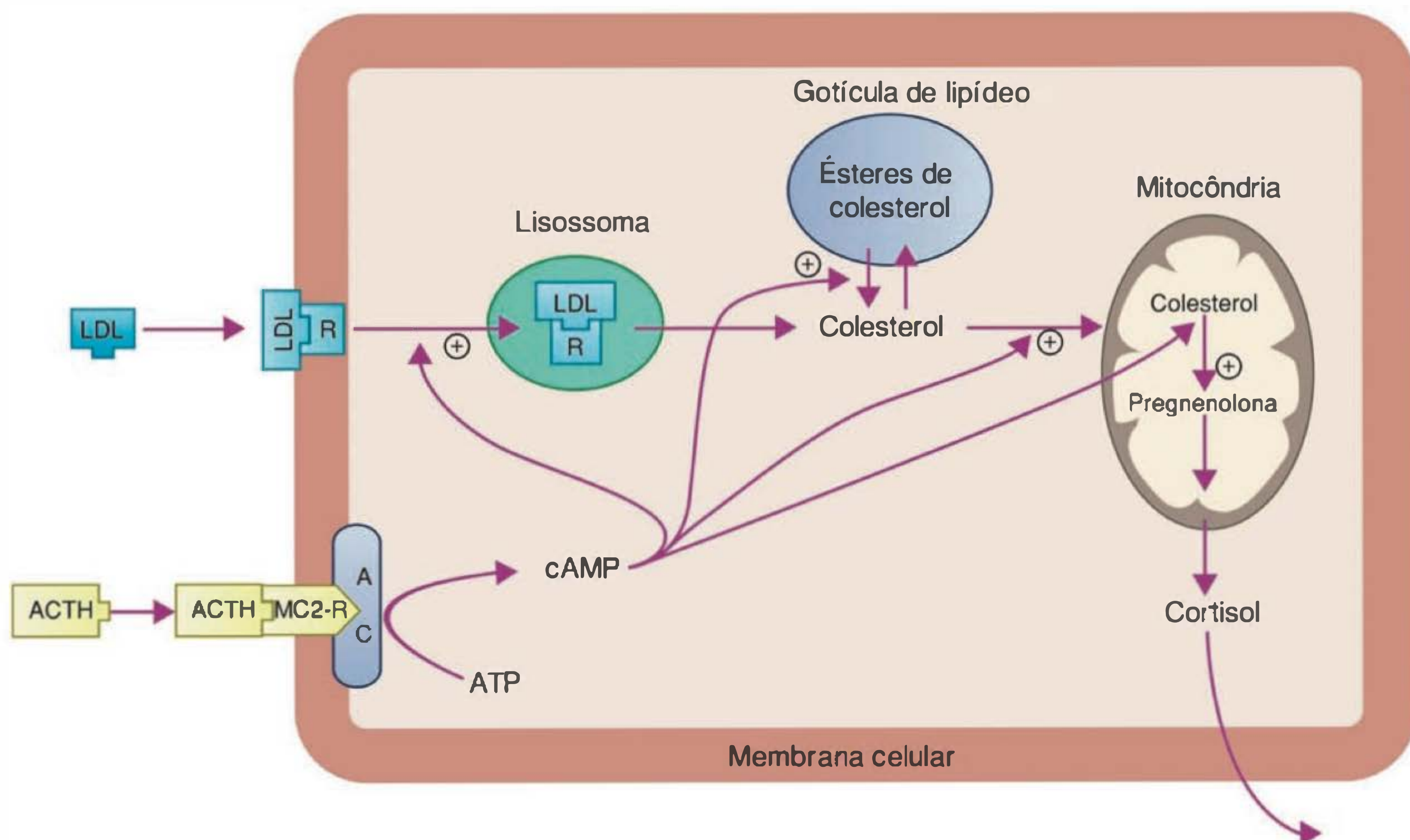


Fig. 51.6 Ações rápidas do ACTH na esteroidogênese adrenocortical. LDL, lipoproteína de baixa densidade; MC2-R, receptor de melanocortina do tipo 2; AC, adenilato ciclase; +, estímulo; R, receptor para LDL. (Modificado de De Hedge GA, Colby HD, Goodman RL. *Clinical endocrine physiology*. Saunders, 1987.)

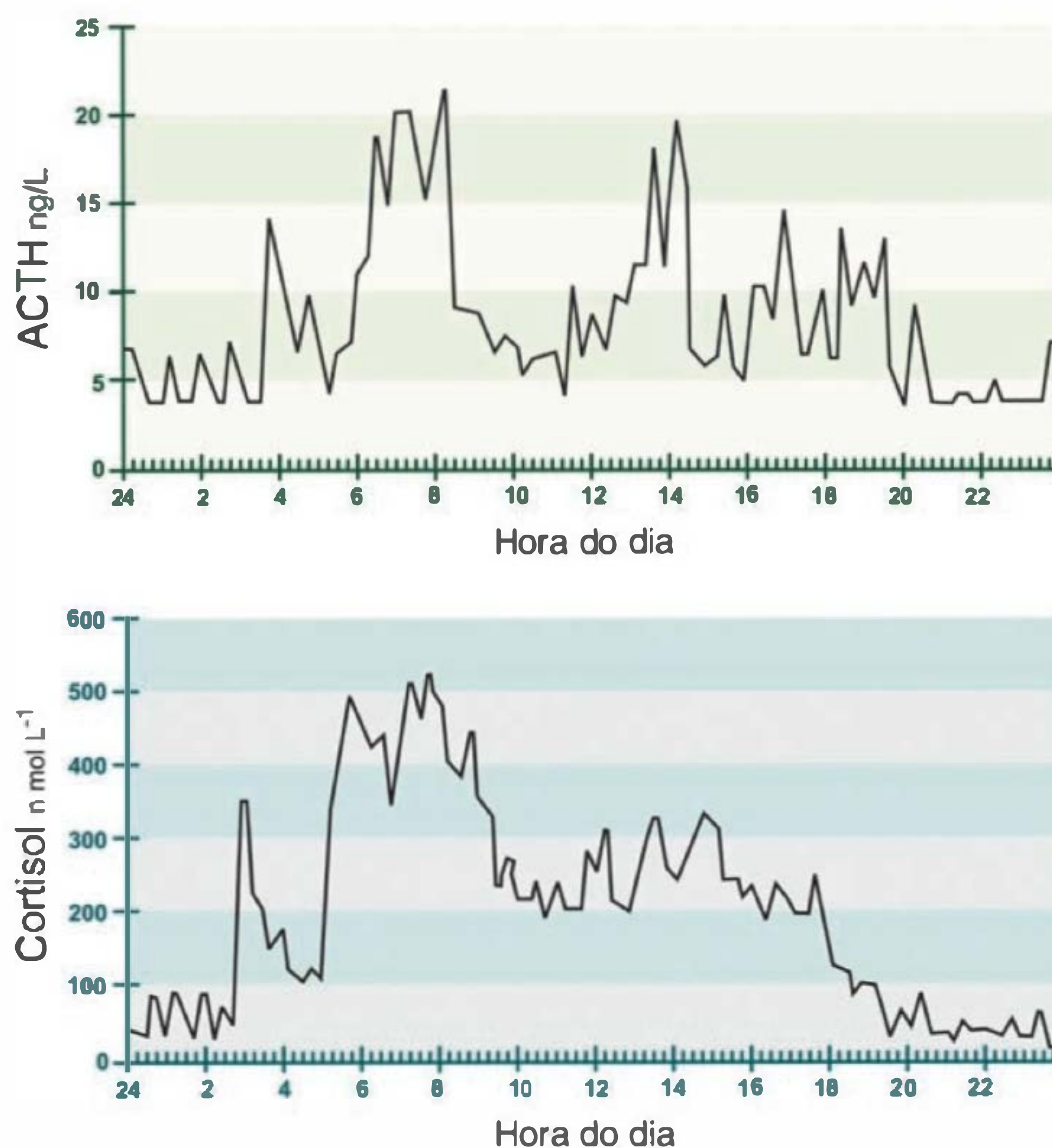


Fig. 51.7 Ritmo de secreção circadiana do cortisol em humanos.

Quadro 51.2 Doença de Addison

A doença de Addison ou insuficiência adrenocortical primária é caracterizada por incapacidade de secreção de corticosteróides decorrente de um defeito próprio da glândula adrenal, que a torna incapaz de sintetizar quantidades normais de esteróides. Quando a insuficiência adrenocortical é causada por um problema presente na hipófise que leva à secreção insuficiente de ACTH, ela é descrita como secundária. Para o tratamento adequado é importante que o clínico estabeleça diferenças entre essas duas patologias. Na doença de Addison, como a hipófise é normal, a queda da secreção de cortisol resulta em aumento na produção de ACTH pela hipófise. No entanto, na insuficiência adrenocortical secundária, tanto a secreção de ACTH como as de cortisol estão reduzidas. Uma outra diferença consiste na concentração plasmática dos mineralocorticóides. Na doença de Addison, a secreção de todos os esteróides adrenais está reduzida, incluindo a da aldosterona. Uma vez que o ACTH não interfere de forma consistente na síntese e secreção dos mineralocorticóides, as concentrações plasmáticas de aldosterona estão normais na insuficiência adrenocortical secundária. Os sintomas mais comuns da doença de Addison incluem a astenia, a perda de peso, a hipotensão, a hiponatremia e a hipercalemia. Um dos sintomas mais comuns da insuficiência adrenocortical primária é a hiperpigmentação, produzida pela secreção excessiva de ACTH, que contém em sua estrutura a sequência exata de peptídeos correspondentes ao hormônio melanócito-estimulante, cuja ação aumenta a dispersão dos grânulos de melanina na pele e mucosas. A hiperpigmentação, entretanto, não é observada em pacientes com insuficiência adrenocortical secundária, uma vez que a concentração plasmática de ACTH está baixa.

aos ciclos de sono-vigília, de tal forma que esse padrão pode ser alterado por modificações no hábito de dormir. Na prática médica é importante que as coletas de sangue para as dosagens de cortisol e ACTH sejam realizadas em horários padronizados do dia para que, assim, os resultados sejam corretamente interpretados.

Desde a década de 1930 sabe-se que as adrenais são de importância fundamental para a manutenção da vida, uma vez que a administração de seus extratos prolongava a sobrevivência dos pacientes com doença de Addison (Quadro 51.2). Isto porque os glicocorticóides são hormônios essenciais na resposta adaptativa do indivíduo ao estresse. A atividade secretória dos neurônios produtores de CRH é aumentada em resposta a diferentes estímulos estressantes (físicos, bioquímicos e emocionais). A hipoglicemia, por exemplo, é um tipo de estresse que estimula a secreção do CRH e do ACTH. O resultado final é um aumento das concentrações plasmáticas de cortisol que age para restaurar a glicemia normal. O cortisol é também aumentado pelo estresse da cirurgia, queimaduras, infecções, febre, ansiedade aguda, exercício prolongado etc. Os efeitos estimulatórios de todas estas situações no eixo hipotálamo-hipofisário sobrepõem-se aos efeitos inibitórios do cortisol no hipotálamo e na hipófise anterior (Figura 51.5).

Mineralocorticóides

Os principais fatores regulatórios da síntese e secreção da aldosterona são a angiotensina II (componente do sistema renina-angiotensina), o potássio e o ACTH.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA. O sistema renina-angiotensina (SRA) exerce um papel importante na regulação da secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. Diferentes componentes participam desse sistema. A **renina** é uma enzima produzida pelo aparelho justaglomerular do rim em resposta a estímulos específicos do sangue. O **aparelho justaglomerular** está localizado no pólo glomerular do néfron, entre as arteríolas aferente e eferente (Figura 51.8). É constituído por dois tipos de células: as granulares, que são células mioepiteliais modificadas que circundam a arteríola aferente renal, e células epiteliais do túbulo distal chamadas de células da mácula densa. Células granulares e da mácula densa se comunicam entre si pela matriz extracelular. A renina liberada no sangue pelas células granulares converte o **angiotensinogênio**, uma proteína produzida no fígado, em **angiotensina I**, um decapeptídeo (proteína formada por 10

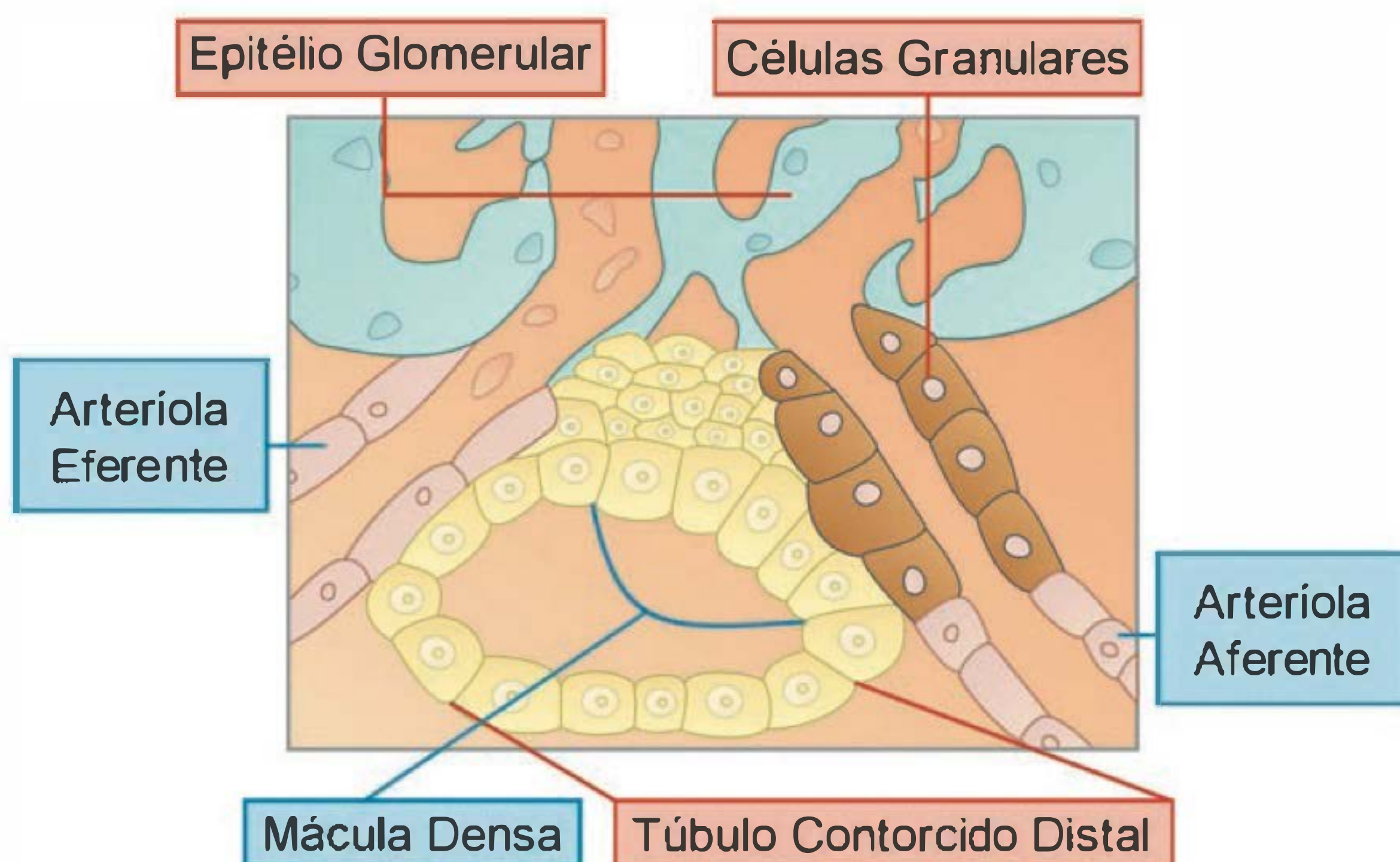


Fig. 51.8 Aparelho justaglomerular renal.

aminoácidos). Em seguida, por ação da **enzima conversora de angiotensina (ECA)**, a angiotensina I é convertida em **angiotensina II**, um octapeptídeo que estimula a produção de aldosterona. A ECA é encontrada na membrana plasmática das células endoteliais dos vasos pulmonares (~40%) e também em outras regiões do corpo (~60%).

Nas células glomerulosas do córtex adrenal, a angiotensina II se liga a receptores específicos de membrana conhecidos como receptores de angiotensina do tipo 1 (AT_1). A ativação desses receptores resulta em despolarização da célula glomerulosa, abertura dos canais de sódio dependentes de voltagem e um aumento sustentado no influxo de cálcio do meio extracelular. A elevação do cálcio intracelular leva ao aumento da conversão de colesterol em pregnenolona, pois ativa a 20,22-desmolase e, ao mesmo tempo, facilita o transporte de colesterol para dentro da mitocôndria. Além disso, concentrações elevadas de cálcio intracelular estimulam a aldosterona sintase e, dessa maneira, aumentam a conversão de corticosterona em aldosterona. Além de estimular a síntese e secreção da aldosterona pela adrenal, a angiotensina II age como um potente vasoconstritor arteriolar. A aldosterona aumenta a reabsorção tubular de sódio levando à expansão do volume extracelular que, em conjunto com a ação vascular da angiotensina II, contribui para a manutenção da pressão arterial.

O principal estímulo para a liberação de renina é a redução do volume circulante efetivo associado ou não à diminuição da pressão arterial sistêmica. Assim, toda vez que a diminuição da pressão de perfusão do sangue que circula pela arteríola aferente é percebida pelo aparelho justaglomerular, a renina é secretada. Além disso, a redução da pressão arterial sistêmica ativa o barorreflexo, e conseqüentemente, aumenta a atividade simpática dos nervos renais. O resultado final da ação da noradrenalina no aparelho justaglomerular é um aumento da secreção de renina.

A aldosterona secretada em resposta à ativação do SRA, por exercer efeitos na reabsorção renal de sódio, aumenta o volume sanguíneo circulante e, dessa, forma restabelece a pressão de perfusão renal (Figura 51.9). Entre as alterações

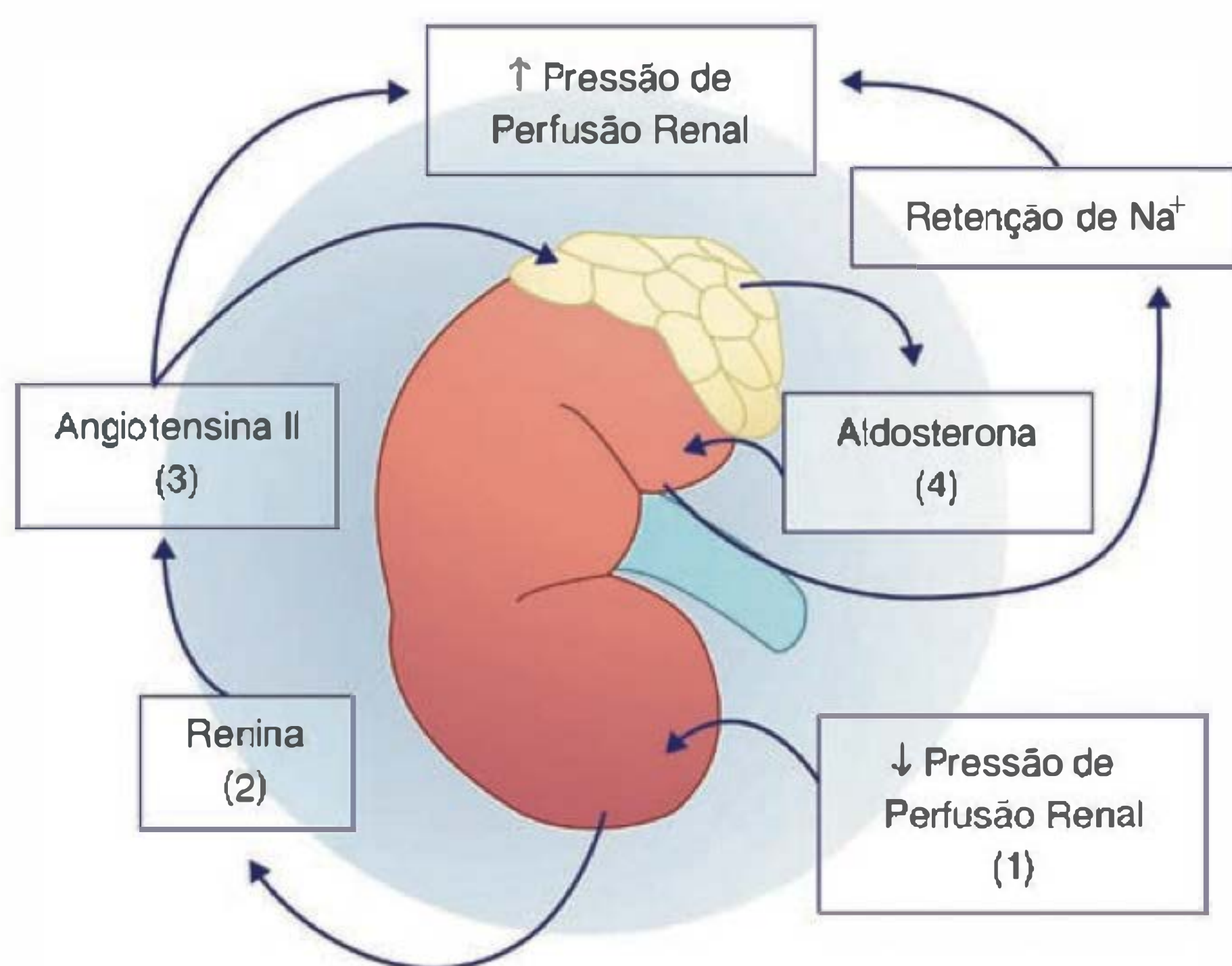


Fig. 51.9 Regulação da secreção de aldosterona pela zona glomerulosa do córtex adrenal.

Quadro 51.3 Síndrome de Conn

A secreção excessiva de aldosterona pode ser produzida por um tumor funcionante da glândula adrenal (hiperaldosteronismo primário ou síndrome de Conn) ou pela hiperatividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (hiperaldosteronismo secundário). A forma secundária da doença pode ser ocasionada por qualquer situação patológica que produza edema e redução do volume circulante efetivo como, por exemplo, a insuficiência cardíaca congestiva, que leva à secreção inadequada de renina. Por outro lado, no hiperaldosteronismo primário a expansão do volume ocasionada pela secreção excessiva de aldosterona diminui a secreção de renina. Dessa forma, as concentrações plasmáticas de renina constituem uma importante diferença entre os dois tipos da doença. Em ambas as formas de hiperaldosteronismo, a hipertensão e a hipocalemia constituem os principais sintomas. Drogas que bloqueiam diretamente a ação renal da aldosterona, como a espironolactona, ou que agem inibindo a ECA, como o captopril, são extremamente úteis no tratamento da hipertensão que acompanha o hiperaldosteronismo.

circulatórias que estimulam a secreção de aldosterona podemos citar hemorragia, constrição da veia cava inferior, insuficiência cardíaca etc.

Por outro lado, um aumento na pressão de perfusão da arteríola aferente inibe a secreção de renina, diminui a liberação de aldosterona e, desse modo, acaba por produzir uma queda na pressão de perfusão dos rins. Podemos concluir, então, que o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a pressão de perfusão da arteríola renal aferente formam um sistema de retroalimentação negativo, participando das correções de desvios da pressão arterial (Quadro 51.3).

POTÁSSIO. O potássio plasmático também afeta a secreção de aldosterona pelas células glomerulosas. Altas concentrações plasmáticas de potássio despolarizam a membrana plasmática das células glomerulosas e, com isso, promovem a abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem. O efeito final é um aumento do influxo de cálcio que estimula a produção de pregnenolona e a conversão de corticosterona em aldosterona.

ACTH. Embora o ACTH seja o principal regulador da secreção do cortisol, ele também age na secreção de aldosterona. Assim como nas células das zonas fasciculada e reticular, as ações estimulatórias do ACTH nas células da glomerulosa envolvem a ativação de receptores MC2-R e o AMPc como mediador intracelular. Dessa maneira, em situações de deficiência prolongada de ACTH, pode-se observar atrofia da zona glomerulosa.

Andrógenos

A regulação da síntese e secreção dos precursores dos andrógenos na adrenal ocorre de forma muito parecida à do cortisol, no sentido em que depende, principalmente, da ação do ACTH. Apesar de o mecanismo de regulação ser o mesmo, nem sempre existe paralelismo entre a secreção do cortisol e a da DHEA em resposta ao ACTH. Por exemplo, no período pré-puberal, há um aumento intenso na secreção adrenal de androgênio, mas pouca alteração na de cortisol. O mesmo se observa no envelhecimento, quando ocorre redução da secreção de DHEA, indepen-

dentemente do cortisol. Assim, há outros fatores, ainda não conhecidos, além do ACTH, que regulam a secreção dos andrógenos adrenais.

FUNÇÕES DOS HORMÔNIOS ADRENOCORTICAIS

Glicocorticóides

Os glicocorticóides determinam respostas metabólicas e cardiovasculares apropriadas ao estresse e evitam reações inflamatórias e imunológicas exacerbadas (Tabela 51.2). Grande parte desses efeitos não é mediada pela ação direta dos glicocorticóides, mas deve-se ao seu papel “permissivo”, ou seja, são hormônios que agem na maquinaria

enzimática intracelular, preparando os tecidos-alvo a responderem de forma mais eficiente a outros hormônios.

AÇÕES NO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS.

Um dos efeitos mais importantes do cortisol no metabolismo de carboidratos é o estímulo da gliconeogênese hepática, ou seja, a conversão de derivados não-glicídicos em carboidratos. O cortisol também diminui a utilização periférica de glicose por inibir o transporte de glicose para o interior das células. O cortisol em excesso exerce ação antagonista à da insulina, inibindo o efeito estimulador deste hormônio na captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo branco e seu efeito supressor na produção hepática de glicose. Esses efeitos, em conjunto, resultam

Tabela 51.2 Principais ações do cortisol e suas manifestações clínicas, metabólicas e laboratoriais

Ações	Manifestações clínicas, metabólicas e laboratoriais	
	Deficiência de cortisol	Excesso de cortisol
Metabolismo de carboidratos Aumento da gliconeogênese Diminuição da utilização de glicose Diminuição da sensibilidade à insulina	↓ Glicemia no jejum	↑ Glicemia Resistência à insulina
Metabolismo de proteínas Aumento da degradação Diminuição da síntese	↓ Degradação de proteínas ↓ Gliconeogênese ↓ Glicemia no jejum	Perda de massa magra, balanço nitrogenado negativo
Metabolismo de lipídeos Aumento da lipólise Distribuição da gordura	Perda de peso	↑ Lipídeos no sangue Redistribuição da gordura corporal Obesidade
Sistema cardiovascular Manutenção do volume do fluido extracelular, integridade dos vasos capilares	Vasodilatação, hipotensão	Hipertensão
Mineralocorticóide Retenção de sódio Excreção de potássio	↓ Volume plasmático ↓ Sódio plasmático ↑ Potássio plasmático	↑ Volume plasmático ↑ Sódio plasmático ↓ Potássio plasmático
Respostas imunológica e inflamatória Estabilização dos lisossomas Diminuição da permeabilidade capilar Diminuição da fagocitose Supressão da síntese de anticorpos	Propensão a doenças auto-imunes	Resposta inflamatória reduzida Diminuição da formação de tecido fibroso Maior susceptibilidade a infecções
Sistema hematopoiético Produção de hemácias Lise de linfócitos Inibição da migração de neutrófilos para o local da inflamação	↓ Número de hemácias e ↑ linfócitos no sangue	↑ Número de hemácias, ↓ linfócitos e ↑ leucócitos no sangue
SNC Manutenção do tônus emocional	Anorexia Fadiga	Euforia Depressão
Eixo hipotálamo-hipofisário Controle do ACTH	Secreção de ACTH aumentada Pigmentação da pele	Secreção de ACTH reduzida Na doença de Cushing, ACTH aumentado

em aumento da glicemia plasmática e são importantes na prevenção da hipoglicemia do jejum. Embora a secreção de cortisol não se altere na fase inicial do jejum no homem, a sua secreção rítmica basal é essencial no desempenho de suas ações permissivas, possibilitando que a gliconeogênese e a lipólise sejam ativadas por outros hormônios como as catecolaminas e o glucagon.

AÇÕES NO METABOLISMO DE PROTEÍNAS. O excesso de cortisol plasmático está associado a fraqueza muscular, perda de massa magra, atrofia muscular e aumento da excreção de nitrogênio urinário (Quadro 51.4). Isto acontece porque o cortisol é um hormônio extremamente **catabólico** no metabolismo de proteínas. Seus efeitos consistem na estimulação da degradação de proteínas intracelulares e inibição da síntese protéica em praticamente todos os órgãos, à exceção do fígado. A maior disponibilidade de aminoácidos plasmáticos resultantes das ações catabólicas do cortisol contribuem para a ativação da gliconeogênese hepática e conseqüente aumento da glicemia.

AÇÕES NO METABOLISMO DE LIPÍDEOS. O cortisol aumenta diretamente a mobilização de ácidos graxos livres e glicerol do tecido adiposo branco e também favorece, indiretamente, a ação lipolítica de outros hormônios, como o glucagon e a adrenalina. Ao passo que o glicerol liberado é captado pela célula hepática e convertido à glicose na via da gliconeogênese, os ácidos graxos passam a ser utilizados como substratos energéticos pelos tecidos periféricos, poupando a glicose para os neurônios. Curiosamente, o cortisol também promove a síntese de lipídeos ou lipogênese. É bem conhecido que pacientes com hipercortisolismo (Quadro 51.4) apresentam perda de gordura nas extremidades do corpo e aumento da deposição de gordura em áreas centrais como o tronco e a face. Os mecanismos envolvidos na redistribuição da gordura promovida pelo cortisol em excesso ainda não são conhecidos.

AÇÕES NO METABOLISMO MINERAL. Os glicocorticóides em excesso na circulação causam osteopenia e osteoporose. Estes efeitos devem-se a suas ações inibitórias da função dos osteoblastos com conseqüente redução de colágeno e da matriz óssea. Além disso, os glicocorticóides induzem um balanço negativo de cálcio por inibirem a absorção de cálcio intestinal e aumentarem a sua excreção

renal. Nos rins também aumentam a retenção de sódio e a excreção de potássio.

AÇÕES NOS SISTEMAS CARDIOVASCULAR E RENAL. A manutenção do volume dos fluidos corporais depende da ação do cortisol, pois este hormônio é necessário para manter a integridade e a responsividade contrátil dos vasos sanguíneos às catecolaminas. Além disso, o cortisol é importante para a manutenção da função normal dos rins por estimular a filtração glomerular e a excreção de água livre. Em quadros de insuficiência adrenal ocorre diminuição da resistência periférica devido a vasodilatação generalizada e conseqüente queda da pressão arterial. O inverso ocorre em quadros de hipercortisolismo.

AÇÕES ANTIINFLAMATÓRIAS. Devido ao seu papel antiinflamatório os glicocorticóides sintéticos são empregados com bastante sucesso no tratamento da resposta inflamatória. O cortisol diminui as respostas celulares e vasculares do processo inflamatório: hiperemia, exsudação, dor e infiltração leucocitária. Nos focos infecciosos, as toxinas bacterianas estimulam a liberação de enzimas proteolíticas dos lisossomos, com conseqüente dano dos tecidos vizinhos ao processo inflamatório. Esta ação é bloqueada pelos glicocorticóides que estabilizam a membrana dos lisossomos. Um outro mecanismo envolvido na ação antiinflamatória dos glicocorticóides é a inibição da atividade da fosfolipase A₂, que é a enzima responsável pela formação do ácido araquidônico a partir da fosfatidilcolina. O ácido araquidônico é o precursor imediato de mediadores da resposta inflamatória aguda como as prostaglandinas, os tromboxanos e os leucotrienos. Há evidências de que os glicocorticóides também reduzam a expressão de genes que codificam a síntese de diferentes citocinas e da cicloxigenase 2, a enzima que orienta a síntese das prostaglandinas. Além disso, os glicocorticóides inibem a proliferação e a diferenciação dos mastócitos e o recrutamento de leucócitos para o local do traumatismo e/ou infecção, reduzindo, desse modo, o aumento na permeabilidade capilar que ocorre durante a inflamação. Embora os glicocorticóides, agudamente, estimulem a liberação de neutrófilos da medula óssea, eles inibem a atividade fagocítica e bactericida dessas células. Um dos efeitos mais benéficos no tratamento prolongado com glicocorticóides é a prevenção

Quadro 51.4 Síndrome de Cushing

A doença caracterizada pela secreção excessiva de cortisol endógeno é conhecida como síndrome de Cushing. Existem dois tipos principais desta síndrome, se levarmos em conta a causa do distúrbio. O tipo mais comum é conhecido como doença de Cushing e é causado pela secreção excessiva de ACTH pela hipófise ou por tumores ectópicos, como o carcinoma pulmonar. A síndrome de Cushing também pode ser devida a desordens da própria glândula adrenal, em geral causadas por tumores secretantes que produzem quantidades excessivas de cortisol. Os pacientes, freqüentemente, apresentam um padrão típico de obesidade com distribuição da gordura nas bochechas ("fácies lunar"), nas áreas supraclaviculares, bem como na junção cêrvico-torácica posterior, no tronco e abdome. A hipertensão é um reflexo da atividade mineralocorticóide dos glicocorticóides em excesso. As ações diretas do cortisol nos ossos resultam em perda de massa óssea, podendo manifestar-se como osteoporose, freqüentemente acompanhada por fraturas. Devido aos efeitos do cortisol no metabolismo de carboidratos e suas ações antagônicas às da insulina, freqüentemente se observa intolerância à glicose nesses pacientes, podendo evoluir ou não para o diabetes. A perda de massa muscular esquelética decorrente da ação proteolítica do cortisol resulta em fraqueza generalizada, principalmente dos músculos proximais das extremidades inferiores do corpo. Entre outros sinais e sintomas que compõem a síndrome de Cushing, podemos citar a amenorréia (ausência de menstruações) ou a impotência, o hirsutismo (aparecimento de pêlos), a facilidade para equimoses e infecções e os distúrbios de personalidade como a euforia e a depressão. Todas essas alterações patológicas podem ser produzidas também por altas doses terapêuticas de glicocorticóides sintéticos.

Quadro 51.5 Insuficiência adrenal iatrogênica

Na ausência do ACTH, as camadas fasciculada e reticular do córtex adrenal atrofiam. Isto é facilmente observado em pessoas que fazem uso prolongado de glicocorticóides sintéticos por estes inibirem a secreção e síntese do ACTH. Do ponto de vista clínico, essa atrofia é irrelevante, já que o paciente faz uso do hormônio exógeno. Mas, se por alguma razão, essa medicação for abruptamente suspensa, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal permanecerá, temporariamente, bloqueado e, conseqüentemente, o cortisol endógeno não será secretado. Isto acontece porque as células adrenocorticais não contêm quantidades suficientes de colesterol armazenado, permanecendo pouco responsivas à ação estimulatória do ACTH. Este quadro de insuficiência adrenal iatrogênica pode ser letal se o paciente vier a enfrentar situações de estresse agudo como, por exemplo, uma cirurgia, pois ele não conseguirá desenvolver respostas fisiológicas apropriadas dependentes da ação do cortisol. Por essa razão, é imperativo, na prática médica, que a suspensão do tratamento com glicocorticóides sintéticos seja feita de forma lenta e gradual.

da formação de paredes conjuntivas (tecidos de granulação) nos locais acometidos por irritantes ou microrganismos. Isto acontece porque os glicocorticóides reduzem a proliferação dos fibroblastos, sua síntese e a deposição de fibrilas, ou seja, todos os processos que constituem a base da resposta inflamatória crônica a uma lesão.

AÇÕES IMUNOSSUPRESSORAS. Os glicocorticóides são também utilizados como agentes imunossupressores no tratamento de diversos distúrbios alérgicos (asma brônquica, choque anafilático etc.), em alguns tipos de leucemia, na profilaxia da rejeição de órgãos e em algumas doenças auto-imunes como, por exemplo, a artrite reumatóide. Os glicocorticóides exercem efeitos inibitórios em vários aspectos da resposta imunológica. Uma de suas principais ações é a inibição da proliferação de linfócitos T circulantes, especificamente a proporção de linfócitos T₄ auxiliares. Além disso, esses hormônios inibem a apresentação inicial do antígeno por monócitos/macrófagos às células T e a produção de interleucinas (tipos 1, 2 e 6) por macrófagos e linfócitos. A produção de anticorpos também é inibida, indiretamente, pelos glicocorticóides, já que, ao inibirem a ativação das células T, os glicocorticóides acabam por bloquear a proliferação e a diferenciação dos linfócitos B. Se, por um lado, os glicocorticóides inibem as citocinas, como descrito anteriormente, as citocinas inflamatórias estimulam a liberação de cortisol. Por exemplo, é sabido que as interleucinas dos tipos 1 e 6 e o fator de necrose tumoral são capazes de estimular a secreção de CRH e, conseqüentemente, de ACTH. Este, por sua vez, estimula a secreção de cortisol, formando um sistema de retroalimentação negativa entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o sistema imune.

Deve-se ressaltar que, apesar de as ações antiinflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticóides justificarem a sua utilização no tratamento de diversas patologias, a administração de altas doses destes pode trazer uma série de complicações para o paciente (Quadro 51.5). Entre os efeitos adversos podemos citar aumento da susceptibilidade do indivíduo a infecções, retardo da cicatrização normal de feridas pós-cirúrgicas e diabetes. Assim, a prescrição de glicocorticóides deve ser limitada a situações específicas ou quando qualquer outra forma de tratamento mais seguro não for eficaz.

AÇÕES NO DESENVOLVIMENTO FETAL. O cortisol é importante para o desenvolvimento normal de vários órgãos e tecidos como o sistema nervoso, a retina, a pele, os aparelhos digestório e respiratório. Está bem demonstrado que a maturação pulmonar do feto no terceiro trimestre da gravidez depende do cortisol. Este hormônio age em

células alveolares, os pneumócitos do tipo II, estimulando a síntese do surfactante, um fosfolípideo que mantém a tensão superficial pulmonar, prevenindo, assim, o colapso dos pequenos alvéolos durante a expiração. Devido a esta ação, a administração de glicocorticóides sintéticos é utilizada para prevenir a síndrome da angústia respiratória em crianças prematuras que ainda não produziram quantidades suficientes de surfactante. Apesar deste efeito extremamente benéfico, estudos em animais têm demonstrado que a exposição fetal excessiva ao cortisol pode resultar no aparecimento de doenças na fase adulta como diabetes, hipertensão e obesidade.

Mineralocorticóides

AÇÕES NA REABSORÇÃO DE SÓDIO. A principal função dos mineralocorticóides é a regulação do balanço de sódio e do volume do fluido extracelular. A aldosterona aumenta a reabsorção ativa de sódio nos túbulos distais e nas células principais dos ductos coletores do néfron. Além dos rins, a aldosterona também age nas glândulas sudoríparas e salivares, estimulando o transporte ativo de sódio para o plasma. Uma vez que o sódio é um íon osmoticamente ativo, a sua presença no fluido extracelular retém água e, conseqüentemente, expande o volume deste compartimento, contribuindo para o aumento da pressão arterial. Assim, a aldosterona, por meio da reabsorção de sódio, é um hormônio importante na manutenção da pressão arterial. O mecanismo de ação da aldosterona no transporte de sódio na célula tubular renal envolve o aumento da atividade e expressão de canais de sódio que se incorporam à membrana apical da célula, tornando-a mais permeável ao íon. Há evidências de que a aldosterona também aumente a síntese da adenosina trifosfatase dependente de sódio e potássio (Na⁺-K⁺ ATPase) que fica localizada nas membranas basolaterais das células tubulares. A maior atividade desta enzima produz reabsorção de sódio para o interstício e aumento intracelular de potássio (Figura 51.10).

AÇÕES NA EXCREÇÃO DE POTÁSSIO. O aumento da reabsorção tubular de sódio promovido pela ação da aldosterona torna a luz tubular renal mais negativa, aumentando a força eletroquímica para o transporte passivo de potássio no sentido da célula para a luz tubular, levando a um aumento da excreção de K⁺ (Figura 51.10). Contudo, a excreção de potássio não depende apenas da presença de aldosterona, mas também da carga de sódio disponível no sítio de reabsorção do túbulo distal. Por exemplo, em situações de grande depleção de volume, a reabsorção de

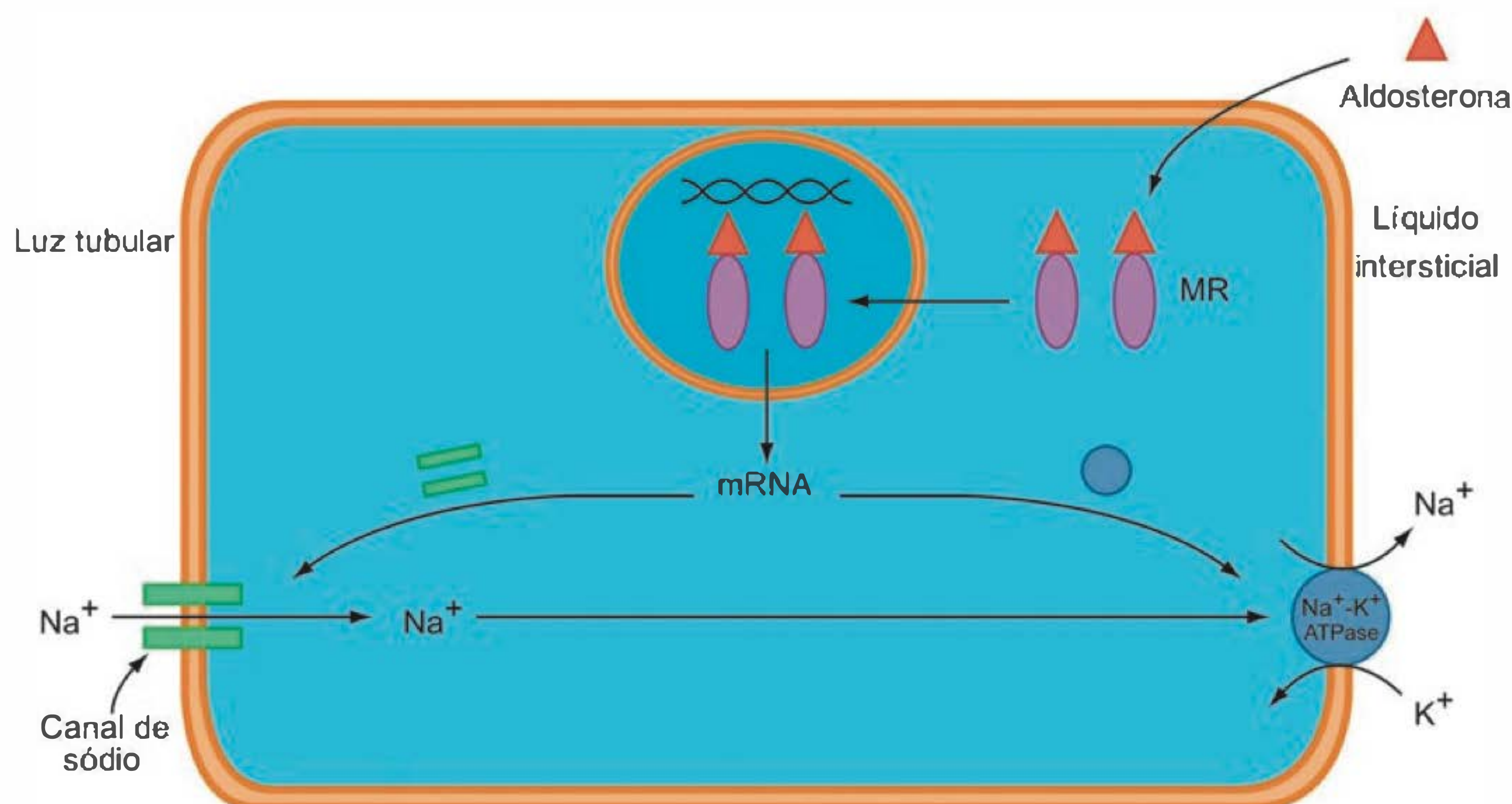


Fig. 51.10 Mecanismo de ação da aldosterona no rim. MR, receptor de mineralocorticóides.

sódio é tão intensa no túbulo proximal que a quantidade de sódio que chega nos segmentos mais distais do néfron é reduzida. Embora as concentrações de aldosterona estejam elevadas nessa condição, a excreção de potássio é mínima, já que não há formação de gradiente eletroquímico necessário para mover o potássio para dentro da luz tubular.

Os efeitos retentores de sódio e o conseqüente aumento do volume do fluido extracelular resultantes da ação prolongada da aldosterona estabilizam-se depois de alguns dias. Este fenômeno, conhecido como **escape renal** ou **escape da aldosterona**, deve-se a uma série de mecanismos compensatórios que visam a estabilizar o aumento da pressão. Entre esses mecanismos podemos citar a diminuição da reabsorção proximal de sódio, a redução da filtração glomerular e a supressão da atividade do SRA.

Além de aumentar a excreção de potássio, a aldosterona também estimula a secreção tubular de íons hidrogênio à medida que o sódio é reabsorvido. Em geral, esse efeito provoca leve grau de alcalose.

Andrógenos

A glândula adrenal fetal secreta grandes quantidades de **DHEA**, a qual é convertida em estrógenos pela placenta. Após o nascimento, a produção de DHEA cai dramaticamente e permanece assim durante a infância. Por volta dos 7 anos de idade, as concentrações plasmáticas de DHEA voltam a aumentar. Durante este período pré-puberal, conhecido como **adrenarca**, esses hormônios são convertidos em andrógenos ativos, os quais estimulam o crescimento de pêlos axilares e pubianos em meninos e meninas, antes da ativação da esteroidogênese gonadal. No homem adulto, os andrógenos adrenais exercem efeitos fisiológicos mínimos, pois são menos potentes quando comparados aos andrógenos produzidos pelos testículos. Por outro lado, nas mulheres, o córtex adrenal é a principal fonte de hormônios com atividade androgênica, uma vez que estes são convertidos em testosterona nos tecidos periféricos, sendo importantes para o desenvolvimento da libido e para a distribuição de pêlos axilares e pubianos. Nas mulheres meno-

pausadas, o estradiol secretado diretamente pela adrenal, ou com origem nos tecidos periféricos, é fonte importante de atividade estrogênica.

A MEDULA ADRENAL

A medula adrenal é a região mais interna da glândula adrenal e representa, aproximadamente, 15% da massa total da glândula. A porção medular é formada pelas células cromafins (do grego *chroma* = cor, e do latim *affinis* = afinidade), cujo nome deve-se à grande afinidade de coloração

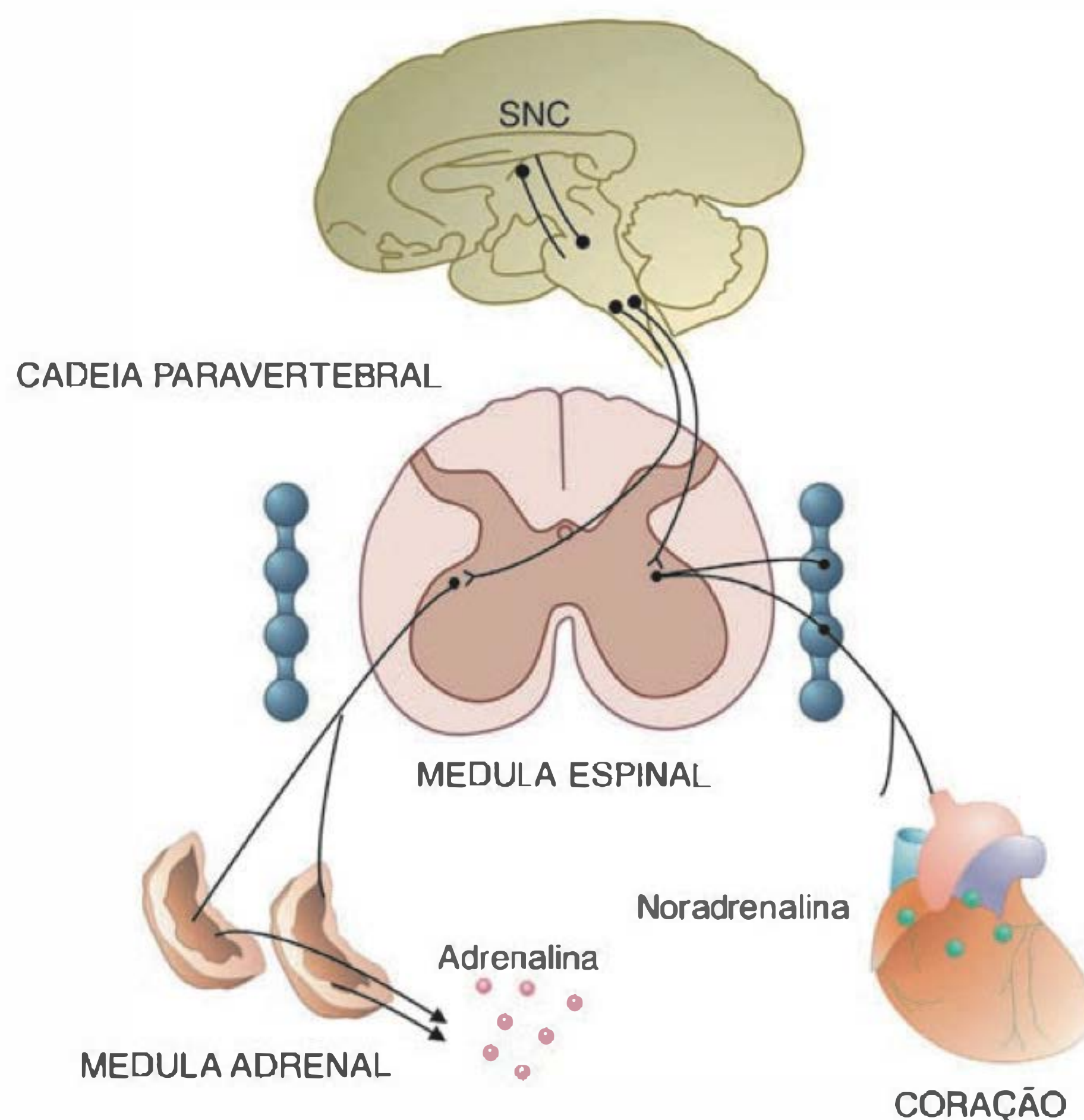


Fig. 51.11 Componentes do sistema simpatomedular.

destas células por agentes oxidantes. As células cromafins são estrutural e funcionalmente análogas aos neurônios simpáticos ganglionares. Juntos, constituem as vias eferentes finais do sistema nervoso simpático (SNS) também chamado de **sistema simpatomedular** (Figura 51.11).

HORMÔNIOS PRODUZIDOS PELA MEDULA ADRENAL

A principal função da medula é a síntese e secreção das catecolaminas plasmáticas. A **adrenalina**, também conhecida como epinefrina, é a principal **catecolamina** sintetizada pelas células cromafins, constituindo cerca de 80% do produto secretado no homem. Sob condições basais, apenas uma pequena quantidade de **noradrenalina** (ou norepinefrina) no sangue tem origem adrenal. A maior parte provém das fibras simpáticas pós-ganglionares que inervam diretamente os tecidos. A ativação da medula adrenal é de grande importância funcional porque a adrenalina plasmática prolonga e generaliza as ações locais da noradrenalina liberada na fenda sináptica pelas terminações simpáticas periféricas (Figura 51.11).

SÍNTESE E SECREÇÃO DAS CATECOLAMINAS

As enzimas responsáveis pela síntese das catecolaminas estão representadas na Figura 51.12. A velocidade de síntese das catecolaminas na medula é determinada pela atividade da **tirosina hidroxilase**, que é a enzima limitante deste processo. Inicialmente, a tirosina proveniente da dieta ou a tirosina formada a partir da fenilalanina (pela **fenilalanina hidroxilase**) é transportada para dentro da célula cromafim e então convertida a diidroxifenilalanina (DOPA), a partir da hidroxilação da posição 3 do anel fenólico. Em seguida, DOPA é descarboxilada em dopamina pela ação da dopa-decarboxilase. A dopamina é o precursor imediato da noradrenalina, a qual é sintetizada após a hidroxilação do carbono β da cadeia lateral da dopamina dentro dos grânulos secretórios pela enzima dopamina **beta-hidroxilase**. A noradrenalina, assim sintetizada, deixa o grânulo e no citossol transforma-se em adrenalina após a adição de um radical metil na porção aminoterminal da molécula. Essa reação é catalisada pela **feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT)**, enzima citossólica que se localiza apenas nas células produtoras de adrenalina na medula adrenal e em alguns poucos neurônios produtores de adrenalina no sistema nervoso central (SNC).

As catecolaminas são armazenadas nos grânulos cromafins em forma de um complexo divalente com ATP, juntamente com proteínas ácidas conhecidas como cromograninas, sendo a do tipo B a forma predominante no homem. A formação desses complexos evita a ruptura osmótica da membrana granular, o que poderia ocorrer caso concentrações elevadas de catecolaminas estivessem livres em solução. O processo de armazenamento das catecolaminas nos grânulos da medula é semelhante ao das terminações simpáticas e representa um mecanismo importante de reserva contra a inativação metabólica exercida pela enzima **monoaminoxidase (MAO)**.

A síntese das catecolaminas adrenais é ativada por terminações simpáticas de neurônios pré-ganglionares, cujo corpo celular encontra-se na medula espinal. A acetilcolina liberada pelo impulso nervoso na fenda sináptica acopla-se a receptores nicotínicos presentes nas células cromafins e estimula a atividade da tirosina hidroxilase, enzima limitante do processo de síntese, e da dopamina beta-hidroxilase.

Devido às alterações da permeabilidade da membrana, há um grande influxo de cálcio para o interior das células cromafins. O aumento da concentração intracelular deste íon resulta no deslocamento dos grânulos secretórios em direção à periferia e extrusão de seu conteúdo para o meio extracelular, por exocitose. Além da adrenalina e/ou noradrenalina, também há secreção simultânea de cromogranina, ATP, encefalinas, neuropeptídeo Y e outros peptídeos localizados nos grânulos, cujo papel fisiológico ainda é desconhecido.

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal também influencia a síntese da adrenalina de duas maneiras: Primeiro, o ACTH aumenta a atividade enzimática da tirosina hidroxilase e da dopamina beta-hidroxilase, estimulando a síntese de

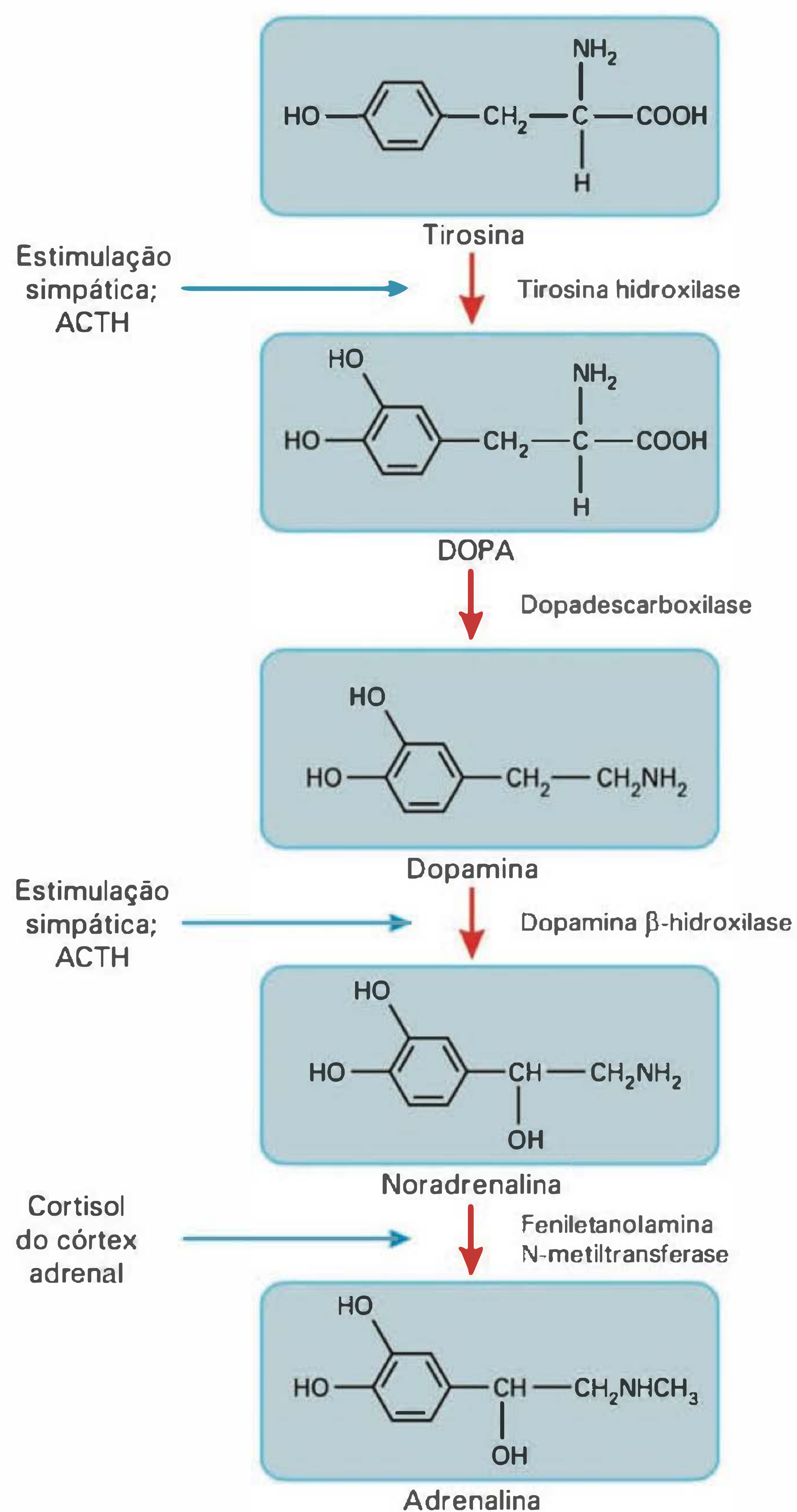


Fig. 51.12 Via de síntese das catecolaminas.

DOPA e noradrenalina, respectivamente. Segundo, o cortisol transportado das células corticais até as células cromafins estimula a PNMT e, conseqüentemente, aumenta a conversão de noradrenalina em adrenalina (Figura 51.12).

METABOLISMO E EXCREÇÃO

No plasma, as catecolaminas atuam livremente nos tecidos-alvo. As ações biológicas das catecolaminas são extremamente rápidas e duram cerca de 10 segundos no caso da adrenalina. Inicialmente, as catecolaminas circulantes são degradadas pela **catecolamina-O-metiltransferase (COMT)**, uma enzima que está presente em atividade elevada nas células endoteliais e em órgãos como fígado, rins e coração. Em seguida, a MAO converte esses metabólitos em **ácido vanil mandélico (AVM)**, o qual é excretado pelos rins na sua forma conjugada a sulfato ou ácido glicurônico. A determinação do AVM na urina pode ser utilizada como indicador da produção de catecolaminas pela medula adrenal e pelas terminações simpáticas.

MECANISMO DE AÇÃO

As células, em virtualmente todos os tecidos do corpo, possuem receptores para as catecolaminas na superfície de suas membranas plasmáticas. Os **receptores adrenérgicos**, também chamados de adrenorreceptores, são dos tipos α e β . De acordo com a afinidade farmacológica os adrenorreceptores podem constituir cinco subgrupos: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 e β_3 .

Os adrenorreceptores são formados por **sete domínios transmembrana**, com o grupo amino orientado para fora e o terminal carboxílico intracitoplasmático, como é comum para todo receptor acoplado à proteína G. O acoplamento das catecolaminas aos adrenorreceptores β_1 e β_2 promove alteração conformacional do complexo hormônio-receptor. Esta modificação estrutural resulta na interação do domínio intracelular do receptor à proteína Gs, levando à ativação enzimática da adenilato ciclase. A adenilato ciclase catalisa a formação do AMPc a partir do ATP e aumenta a concentração citossólica deste segundo mensageiro, o qual é responsável pela ativação da PKA. Uma vez ativada, a PKA desencadeia uma cascata de fosforilações (adições de grupos fosfato) de proteínas intracelulares responsáveis pelos efeitos biológicos das catecolaminas (Figura 51.13).

O adrenorreceptor α_1 está acoplado a uma proteína Gq que ativa a fosfolipase C. A ativação da fosfolipase C leva à hidrólise de fosfolípidos de membrana, principalmente o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2), resultando na formação do inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3) e do 1,2-diacilglicerol (DAG). Enquanto o IP_3 age em receptores do retículo sarcoplasmático aumentando as concentrações citossólicas do íon cálcio, o DAG ativa a proteína quinase C (PKC). Portanto, as respostas fisiológicas dependentes da ativação de adrenorreceptores α_1 dependem da fosforilação de proteínas promovida pela PKC e por proteínas quinases dependentes de cálcio/calmodulina (Figura 51.13).

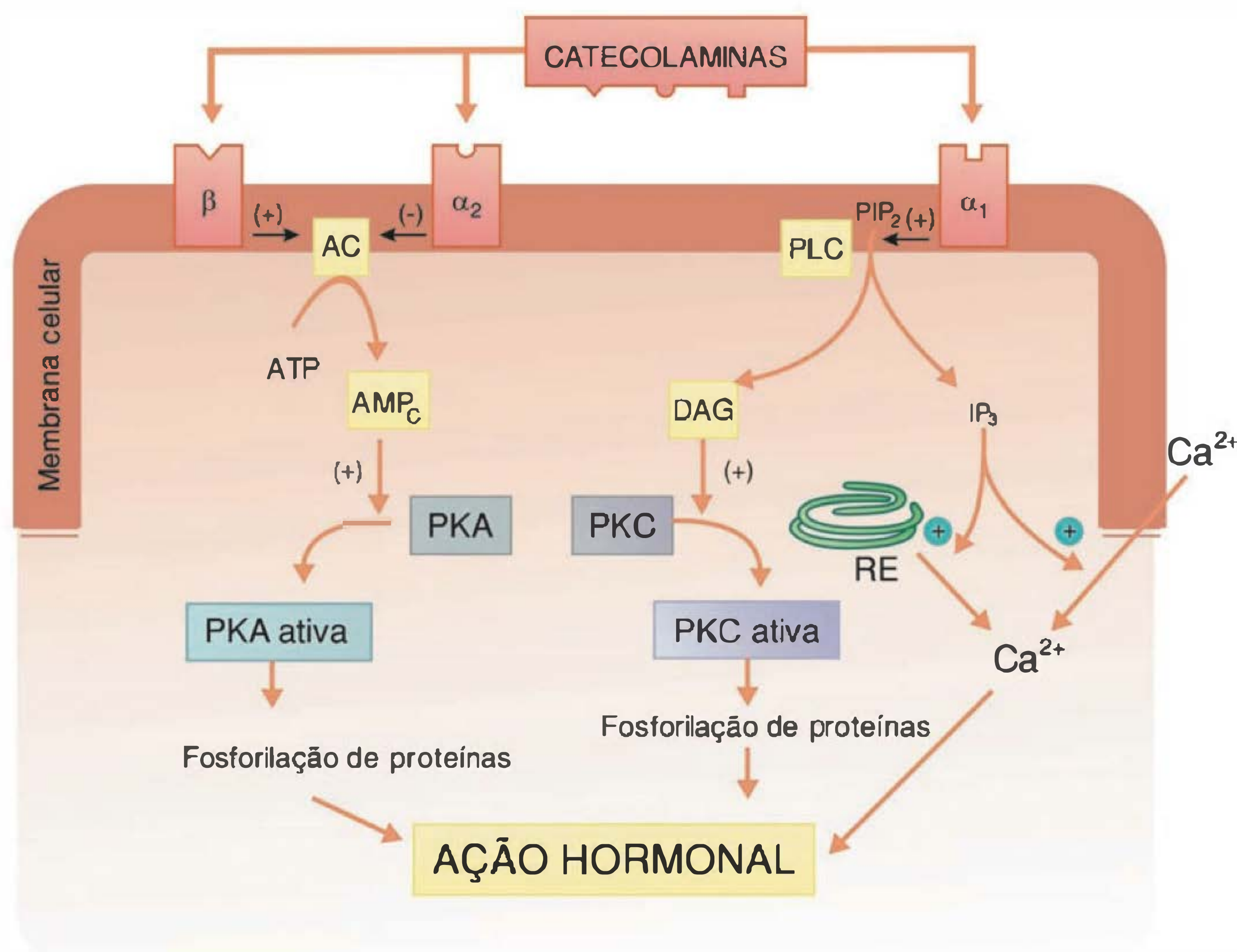


Fig. 51.13 Mecanismos de ação das catecolaminas nas células-alvo mediados pelos adrenorreceptores β , α_2 e α_1 . PIP_2 , fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato; PLC, fosfolipase C; DAG, 1,2-diacilglicerol; IP_3 , inositol 1,4,5-trisfosfato; AC, adenilato ciclase; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C; RE, retículo endoplasmático. (Modificado de De Hedge GA, Colby HD, Goodman RL. *Clinical endocrine physiology*. Saunders, 1987.)

Tabela 51.3 Principais ações das catecolaminas

No metabolismo intermediário	No sistema cardiovascular	Na musculatura lisa e glândulas
↑ Glicogenólise (α_1 e β_2)	↑ Contratilidade cardíaca (β_1)	↑ Relaxamento dos brônquios (β_2)
↑ Gliconeogênese (α_1 e β_2)	↑ Frequência cardíaca (β_1)	↑ Contração dos esfíncteres do intestino e bexiga (α_1)
↓ Utilização de glicose: músculo e tecido adiposo branco (β_2)	↓ Fluxo sanguíneo: pele, rins e área esplâncnica (α_1)	↑ Relaxamento muscular: intestino e bexiga (β_2)
↑ Lipólise (β_1 , β_2 e β_3)	↑ Dilatação das arteríolas musculares e coronárias (β_2)	↑ Dilatação pupilar (α_1)
↑ Termogênese (β_1 e β_3)	↑ Pressão arterial (β_1)	↑ Secreção de insulina e glucagon (β_2)
↑ Síntese de proteínas (β_2)	↑ Venoconstrição e retorno venoso (α_1)	↓ Secreção de insulina (α_2)
↓ Proteólise muscular (β_2)		

Entre parênteses está indicado o tipo de receptor envolvido no efeito do hormônio.

O mecanismo de sinalização do adrenorreceptor α_2 envolve a ativação de proteínas G inibitórias (Gi). Estas proteínas são estruturalmente semelhantes à Gs e, quando ativadas, inibem a adenilato ciclase e reduzem a concentração de AMPc citossólico.

FUNÇÕES DAS CATECOLAMINAS

Os efeitos das catecolaminas no organismo fazem parte de um conjunto de respostas coordenadas pelo SNC que maximizam as contribuições de cada um dos vários tecidos para resolver os desafios da sobrevivência. A ação adrenérgica generalizada serve como fator homeostático preparador do organismo, principalmente, para os comportamentos de “luta ou fuga”. Essa preparação envolve ajustes no (1) **metabolismo intermediário**, (2) sistema cardiovascular e (3) **musculatura lisa** visceral (Tabela 51.3).

Ações no metabolismo intermediário

Os principais efeitos metabólicos das catecolaminas são resultantes de suas ações nos tecidos hepático, adiposo e muscular. No fígado, as catecolaminas promovem aumento da produção de glicose pela ativação da **glicogenólise e da gliconeogênese**. Estas ações, associadas à inibição da utilização de glicose, resultam em hiperglicemia e ajudam a prevenir os danos irreversíveis aos neurônios resultantes de uma queda abrupta da glicose no sangue. Os mecanismos intracelulares envolvidos na resposta glicogenolítica são desencadeados, principalmente, pela ativação de adrenorreceptores β_2 e aumento das concentrações de AMPc. Assim, as catecolaminas, por mecanismos de fosforilação, promovem a ativação da glicogênio fosforilase e inibição da glicogênio sintetase, resultando na degradação do glicogênio e aumento da produção hepática de glicose. A estimulação de adrenorreceptores α_1 também promove aumento da glicogenólise hepática e facilita a captação de aminoácidos pelo fígado, aumentando a disponibilidade de substratos para a gliconeogênese. No tecido adiposo branco, as catecolaminas acoplam-se a adrenorreceptores

β (1, 2 e 3) e estimulam a lipase hormônio-sensível, que é a enzima responsável pela degradação de triacilgliceróis (TAG), aumentando a mobilização de AGL e glicerol para o plasma. Os AGL podem ser oxidados pelos tecidos, principalmente pelo músculo esquelético e coração, ou ainda serem utilizados como precursores para a cetogênese no fígado, enquanto o glicerol pode ser utilizado para a gliconeogênese.

No tecido muscular esquelético, o efeito **glicogenolítico** das catecolaminas é mediado por adrenorreceptores β_2 . Devido à ausência da glicose-6-fosfatase no músculo, a glicose-6-fosfato produzida pela glicogenólise é metabolizada pela via glicolítica em lactato, sendo este então liberado para a circulação, captado pelo fígado e transformado em glicose pela via da gliconeogênese.

As catecolaminas foram, por muito tempo, consideradas como hormônios **essencialmente catabólicos**, principalmente devido às suas ações no metabolismo de carboidratos e lipídeos. No entanto, o papel fisiológico das catecolaminas no metabolismo de proteínas da musculatura esquelética é anabólico. Em várias espécies de animais, a administração diária de agonistas adrenérgicos β_2 seletivos como o clenbuterol ou cimaterol promove hipertrofia da musculatura esquelética e cardíaca. Agonistas β_2 -adrenérgicos também têm sido utilizados, experimentalmente, na prevenção da atrofia muscular em determinadas situações patológicas como na distrofia muscular, trauma e câncer. Este efeito anabólico adrenérgico é resultante do aumento dos processos de síntese protéica na musculatura oxidativa e do efeito inibitório na velocidade de degradação de proteínas. Os mecanismos intracelulares envolvidos nesta ação adrenérgica na musculatura esquelética dependem do acoplamento das catecolaminas plasmáticas a adrenorreceptores β_2 e ativação do AMPc.

As catecolaminas **aumentam o metabolismo basal**, independentemente da ação dos hormônios pancreáticos. Esta ação calorigênica está relacionada com o **aumento da atividade da Na⁺-K⁺ ATPase**, bem como com a maior

mobilização de substratos energéticos. As catecolaminas, principalmente a noradrenalina, também exercem papel crítico na produção de calor endógeno em situações de frio intenso e em resposta à ingestão de alimentos. Esta ação termogênica é decorrente da ativação de adrenorreceptores β_3 no tecido adiposo marrom (TAM). Embora seu papel fisiológico em humanos adultos ainda seja controverso, este tecido é um local importante de produção facultativa de calor em mamíferos recém-nascidos e em animais hibernantes. Isto porque a gordura marrom possui uma proteína mitocondrial conhecida como **termogenina ou UCP** (*uncoupling protein*) que, uma vez ativada pela noradrenalina, desacopla a síntese do ATP da utilização de oxigênio. O resultado final é que todo o excesso de energia ingerida nos alimentos, em vez de ser estocado no tecido adiposo branco, é perdido na forma de calor no TAM.

Ações no sistema cardiovascular

A adrenalina e a noradrenalina, por meio da ativação de adrenorreceptores β_1 , **aumentam a força de contração e a frequência cardíaca**. Por serem considerados potentes estimuladores cardíacos são freqüentemente utilizados no tratamento da parada cardíaco-respiratória. Esses hormônios diferem em seus efeitos no controle do tônus vascular. A noradrenalina acopla-se, preferencialmente, a adrenorreceptores α_1 e desencadeia **constrição arteriolar**. Por outro lado, a adrenalina, agindo em adrenorreceptores β_2 , causa dilatação dos vasos sanguíneos coronários e da musculatura esquelética. Conseqüentemente, a adrenalina reduz a resistência periférica total, a qual, acompanhada pelo aumento da frequência cardíaca, resulta na elevação do débito cardíaco e ligeiro aumento da pressão arterial diastólica. Já a noradrenalina eleva as pressões arteriais sistólica e diastólica atribuíveis a seus efeitos nos adrenorreceptores α . As catecolaminas também reduzem o fluxo sanguíneo para pele, rins e área esplâncnica. Essas ações adrenérgicas são importantes nas hemorragias e em determinadas situações fisiológicas como, por exemplo, o exercício físico. Essas modificações garantem o aporte de substrato para a produção de energia a ser fornecida aos órgãos vitais.

Ações na musculatura lisa

Em conseqüência de suas interações com o adrenorreceptor β_2 , a adrenalina exerce **efeito relaxante na musculatura lisa dos brônquios**. Devido a esta função, agonistas β_2 -adrenérgicos seletivos como, por exemplo, o salbutamol, são empregados no broncoespasmo da crise asmática. No trato gastrointestinal (TGI), a ativação dos adrenorreceptores β_2 resulta em relaxamento da musculatura lisa visceral. Conseqüentemente, o tônus basal e a frequência das contrações espontâneas do TGI são reduzidos pela adrenalina. Já a ativação dos adrenorreceptores α aumenta a contração dos esfíncteres. Na bexiga, o músculo detrusor contém, predominantemente, adrenorreceptores β_2 que desencadeiam relaxamento, enquanto o trígono e o colo vesical contém, principalmente, adrenorreceptores α , que medeiam a contração. A adrenalina, portanto, tem a função de contrair a base da bexiga e relaxar seu corpo, contribuindo, assim, para a retenção urinária, a qual pode ser útil em situações de estresse agudo.

Nos músculos ciliares do olho, a ativação de adrenorreceptores β_2 causa **relaxamento e redução na curvatura do**

Quadro 51.6 Condições que estimulam a secreção adrenomedular

Hipoglicemia
Traumatismo ósseo
Dor
Hipóxia
Hemorragia
Exercício físico
Exposição ao frio

cristalino. Além disso, esse hormônio causa ativação de adrenorreceptores α_1 e contração dos músculos radiais da íris, resultando no aumento do diâmetro pupilar (midríase).

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DAS CATECOLAMINAS

Diferentemente de qualquer outro tecido endócrino, não existe um mecanismo de retroalimentação que regule a secreção das catecolaminas na medula adrenal. **O controle da secreção depende, principalmente, do SNC**, que age por meio de impulsos simpáticos do nervo esplâncnico para as células cromafins. O Quadro 51.6 apresenta algumas situações que produzem elevações na secreção das catecolaminas pela adrenal. Esses estímulos são detectados em várias áreas do SNC, com as respostas sendo iniciadas no hipotálamo e tronco cerebral.

Hipoglicemia

O SNC é capaz de perceber e corrigir alterações da glicemia, seja modulando a secreção de hormônios pancreáticos (insulina e glucagon) ou adrenomedulares (catecolaminas), seja atuando diretamente, por via neural, nos tecidos periféricos, como o hepático, o muscular e o adiposo.

A redução da glicemia pode aumentar a secreção de adrenalina em até 50 vezes. Este aumento é proporcional à gravidade e à duração da hipoglicemia. Os processos metabólicos dominantes durante o primeiro dia de jejum, no homem, mediados pela ação da adrenalina e outros hormônios, são a ativação da glicogenólise e a lipólise. Como as reservas de glicogênio hepático (cerca de 75 g) tendem a esgotar-se muito rapidamente, ocorre aumento da atividade gliconeogênica. Em músculos esqueléticos, o aumento da glicogenólise e da produção de lactato estimulados pela adrenalina proveniente da medula são componentes extremamente importantes na resposta contra-regulatória ao jejum. Além disso, a ativação da proteólise muscular resultante da redução das concentrações plasmáticas de insulina e do aumento do cortisol consiste em uma resposta metabólica eficaz para o fornecimento de substratos gliconeogênicos para o fígado. A ativação direta de fibras simpáticas do tecido adiposo branco leva à lipólise, que irá fornecer glicerol para a gliconeogênese e AGL para a circulação. Os AGL provocarão aumento de sua utilização pelos tecidos periféricos, principalmente pela massa muscular esquelética que representa cerca de 40% da massa corporal total. Uma vez que o tecido muscular passa a utilizar AGL como fonte de energia, há inibição da utilização de glicose pelo músculo, substituindo, dessa forma, o consumo de glicose pelo de AGL. A substituição do consumo de glicose pelo

de AGL no músculo é um dos mecanismos que reduz a velocidade da gliconeogênese, poupando, assim, a proteólise muscular. Ao contrário da ativação do tecido adiposo branco, a atividade simpática dos nervos periféricos do coração e do tecido adiposo marrom encontra-se deprimida na hipoglicemia. Essa resposta adrenérgica é importante para promover a diminuição do metabolismo basal resultante do menor consumo de oxigênio nesses órgãos.

Exercício físico

É bem conhecido que a secreção adrenomedular é estimulada pelo exercício. Durante a atividade física, é necessário aumentar o fluxo sanguíneo do músculo esquelético, suprimindo-o de substratos energéticos adicionais, e, ao mesmo tempo, manter a pressão arterial e o fornecimento

adequado de glicose para o SNC. Essas ações são mediadas pelas catecolaminas. Além disso, a adrenalina aumenta a força e a frequência cardíaca, relaxa a musculatura da árvore brônquica e, com isso, aumenta o débito cardíaco, a ventilação pulmonar e a oferta de oxigênio para o músculo esquelético. Com o início do exercício, as catecolaminas estimulam a degradação de glicogênio muscular, aumentando o fluxo da via glicolítica e as vias seguintes de oxidação. O lactato liberado do músculo pelo efeito glicogenolítico é reciclado para glicose no fígado, via gliconeogênese. Após alguns minutos, o músculo aumenta a captação de glicose circulante por um mecanismo independente da insulina. Em períodos de atividade física mais prolongada, as catecolaminas ativam a lipólise e, com isso, aumentam a concentração plasmática dos AGL, os quais são usados preferencialmente como substrato energético pela célula muscular. Durante o exercício moderado, cerca de 2/3 da energia utilizada provém da oxidação de AGL e 1/3 da glicose. A disponibilidade de substratos energéticos mantidos pelas ações das catecolaminas no fígado, músculo e tecido adiposo é reforçada pelo efeito adrenérgico no pâncreas, onde a ativação de receptores α -adrenérgicos resulta em inibição da secreção de insulina e estimulação de glucagon.

Quadro 51.7 Feocromocitomas

Feocromocitomas são tumores benignos ou malignos de origem neuroectodérmica do tecido cromafim restrito ou não à porção medular da adrenal. Estes tumores secretam catecolaminas de uma forma não regulada. A hipertensão arterial é a manifestação clínica mais comum dos feocromocitomas e está presente em 90% dos pacientes. Outros sintomas e sinais clínicos incluem taquicardia, cefaléia, episódios de sudorese excessiva, ansiedade, tremores e intolerância à glicose. O diagnóstico é feito com base na história clínica cuidadosa, em sinais de tônus adrenérgico aumentado (midríase, por exemplo) e na detecção laboratorial de quantidades urinárias elevadas de catecolaminas e de seus metabólitos. O tratamento é cirúrgico e consiste na ressecção da(s) adrenal(is). Em situações de adrenalectomia bilateral, o paciente precisa receber glicocorticóides e mineralocorticóides sintéticos, mas não necessita repor com fármacos a função medular perdida. Isto indica que as catecolaminas não são hormônios vitais. No entanto, esses pacientes podem apresentar uma resposta adaptativa menos eficaz frente a estímulos estressantes agudos como a hemorragia, a hipoglicemia e a hipotensão.

LEITURA ADICIONAL

1. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
2. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How Do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21:55-89.
3. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: action and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79:1-71.
4. Wasserman DH. Regulation of glucose fluxes during exercise in the postabsorptive state. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:191-218.
5. White PC, Speicer PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency *Endocr Rev* 2000; 21:245-91.

CAPÍTULO 52

REGULAÇÃO ENDÓCRINA DA CALCEMIA

Silvana Auxiliadora Bordin da Silva

O cálcio

Funções do cálcio

Formas de transporte e armazenamento

Paratormônio

Síntese do PTH

Secreção do PTH

Efeitos do PTH

Mecanismo de ação do PTH

Vitamina D

Síntese da vitamina D

Efeitos da vitamina D

Mecanismo de ação da vitamina D

Calcitonina

Síntese da calcitonina

Secreção da calcitonina

Efeitos e mecanismo de ação da calcitonina

O CÁLCIO

O cálcio é um mineral que desempenha funções vitais nos organismos. Além de ser componente estrutural essencial do esqueleto, o íon cálcio (Ca^{2+}) participa de eventos que controlam diversos processos importantes para a vida, que vão desde a fertilização até a morte celular. As concentrações intracelular e extracelular de Ca^{2+} são mantidas em valores totalmente diferentes e por mecanismos distintos. No interior da célula, o Ca^{2+} é compartimentalizado e estocado em organelas como o retículo endoplasmático, as mitocôndrias e o núcleo. O Ca^{2+} pode ser utilizado pela célula nesta forma porque sua concentração citossólica é mantida normalmente muito baixa, cerca de 10.000 vezes menor que a concentração extracelular. A concentração de cálcio estocado nas organelas é semelhante à concentração extracelular. Quando um sinal induz a entrada de Ca^{2+} nas células, este flui rapidamente para o citossol e ativa os processos dependentes de Ca^{2+} . Desta forma, a concentração extracelular de Ca^{2+} deve ser finamente regulada dentro de uma faixa fisiológica estreita, ou seja, o fluido extracelular deve conter Ca^{2+}

em quantidade adequada para a entrada rápida e consequente ativação das funções normais das células e tecidos responsivos ao Ca^{2+} (Figura 52.1). Em outras palavras, para que as células tenham acesso ao Ca^{2+} extracelular e desempenhem suas funções vitais, é imprescindível que o compartimento extracelular contenha uma quantidade estável de cálcio ionizado. Para evitar possíveis alterações nas concentrações de Ca^{2+} devido a variações na dieta, o organismo apresenta um conjunto de sistemas reguladores que visam manter a concentração plasmática de Ca^{2+} ao redor de 2,5 mM. Dois hormônios calciotrópicos, o **paratormônio** e a **vitamina D**, são os principais reguladores da calcemia. Um terceiro hormônio, a **calcitonina**, tem ações farmacológicas importantes no manuseio de Ca^{2+} , mas até hoje não se conhece sua ação fisiológica nos adultos. Os principais tecidos-alvo, os ossos, os rins e o epitélio do trato gastrointestinal, e a ação geral dos hormônios estão representados esquematicamente na Figura 52.2.

FUNÇÕES DO CÁLCIO

As funções primárias do cálcio no organismo são: (1) manutenção da integridade estrutural de ossos e dentes e (2) participação como íon mensageiro ou regulador de diversos processos celulares. Um indivíduo adulto contém entre 1 e 2 kg de cálcio, com 99% deste presente nos ossos e dentes na forma de cristais de hidroxapatita. O restante se distribui entre os estoques intracelulares e, em menor parte, no líquido extracelular. É esta pequena fração de Ca^{2+} extracelular que é estreitamente regulada por hormônios e que determina o balanço de cálcio do organismo (Figura 52.3).

No curso da evolução, o íon cálcio emergiu como o mais versátil dos mensageiros intracelulares. O Ca^{2+} intracelular está envolvido nos processos de proliferação, diferenciação, motilidade e morte celular programada, no controle de diversas funções celulares, como contração muscular, secreção hormonal e metabolismo do glicogênio, além de atuar como mensageiro secundário e co-fator enzimático. Entre os processos extracelulares, o Ca^{2+} participa de nume-

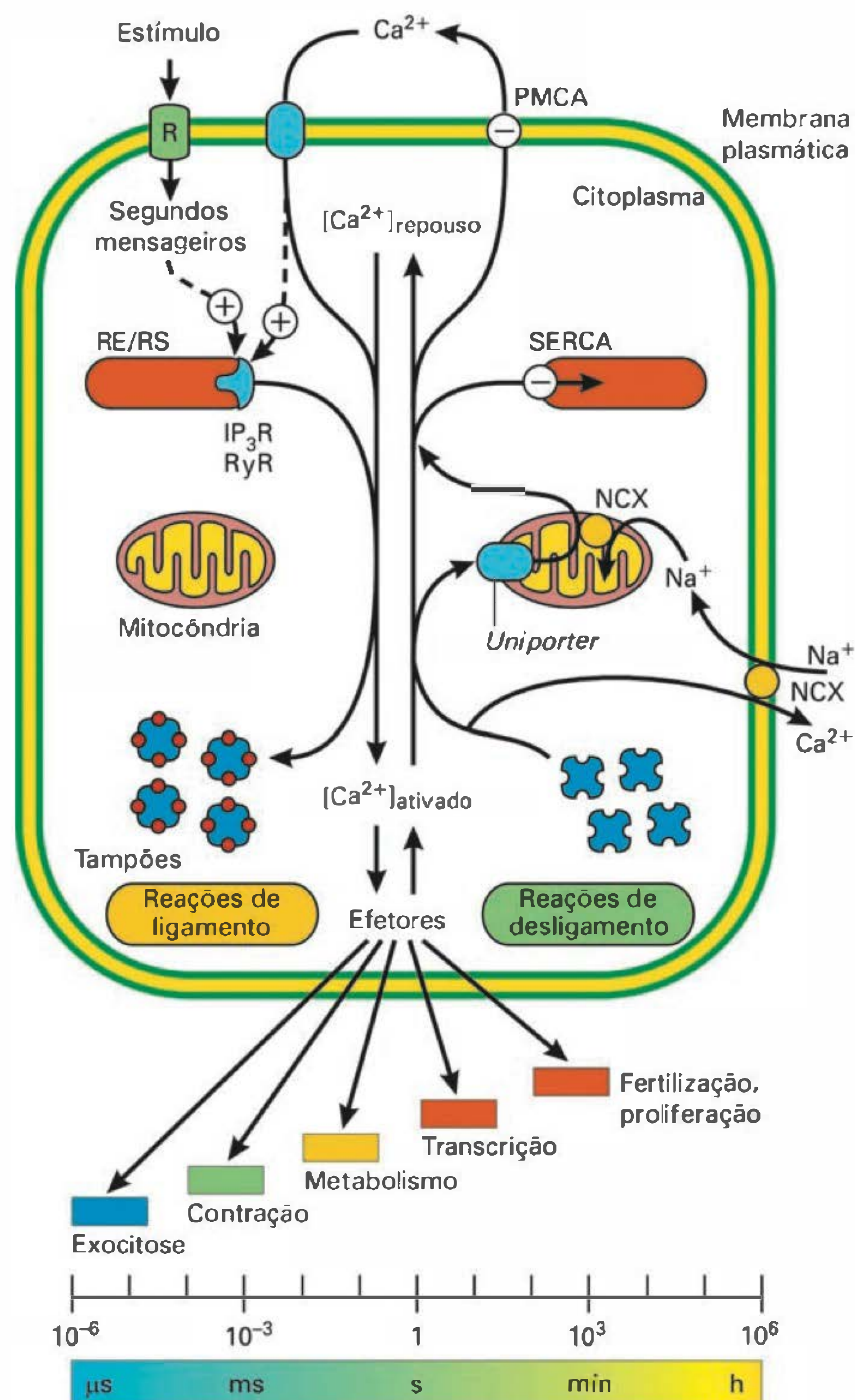


Fig. 52.1 Mecanismo geral de entrada e saída de Ca^{2+} na célula. As quantidades de Ca^{2+} necessárias e as velocidades de ativação de diferentes processos regulados pelo Ca^{2+} estão representadas na parte inferior da figura. SERCA = cálcio-ATPase do retículo sarcoplasmático/endoplasmático; PMCA = cálcio-ATPase da membrana plasmática; NCX = trocador sódio-cálcio; IP_3R = receptor do inositol trifosfato; RyR = receptor rianodina; RE/RS = retículo endoplasmático/retículo sarcoplasmático.

rosas funções essenciais, tais como coagulação sanguínea, adesão celular, manutenção da integridade do esqueleto e regulação extracelular da excitabilidade.

As células em repouso têm concentração intracelular de Ca^{2+} por volta de 100 nM, o que não é suficiente para disparar atividades celulares substanciais. Quando as células são estimuladas, a quantidade de Ca^{2+} intracelular pode aumentar muito rapidamente, alcançando até 1 μM , concentração na qual ocorrem as atividades celulares dependentes de Ca^{2+} . Entretanto, o aumento do Ca^{2+} citossólico pode ter um padrão temporal e espacial muito complexo. Isto se deve ao fato de que diferentes tipos celulares respondem de forma variada a um estímulo particular, e estímulos distintos disparam eventos intracelulares de formas

diferentes. Desse modo, a concentração de Ca^{2+} intracelular pode apresentar desde padrões de um pico único e transitório até oscilações duradouras, que podem acontecer em um microambiente definido ou ser espalhadas por todo o ambiente intracelular.

De forma geral, a concentração de Ca^{2+} no interior das células é controlada pela ligação reversível a proteínas específicas, que agem como sensores que decodificam sua informação. A operação de decodificação é baseada em alterações conformacionais específicas destas proteínas sensoras. Outras proteínas intrínsecas das membranas (membrana plasmática, do retículo endo-sarcoplasmático, da mitocôndria e envelope nuclear) controlam a concentração de Ca^{2+} pelo transporte através destas.

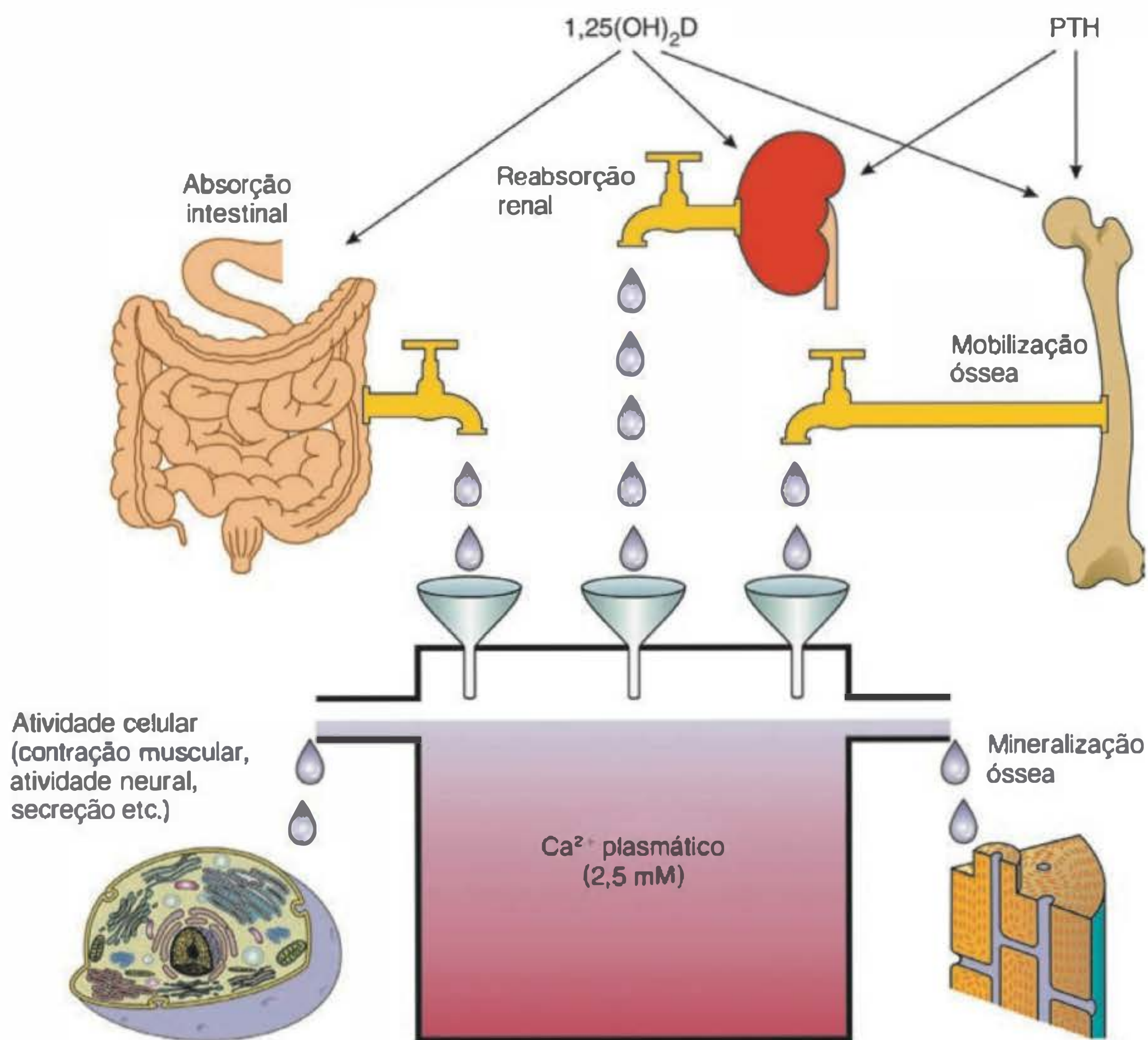


Fig. 52.2 Esquema geral das ações dos principais hormônios reguladores da calcemia e seus respectivos tecidos-alvo. PTH = paratormônio.

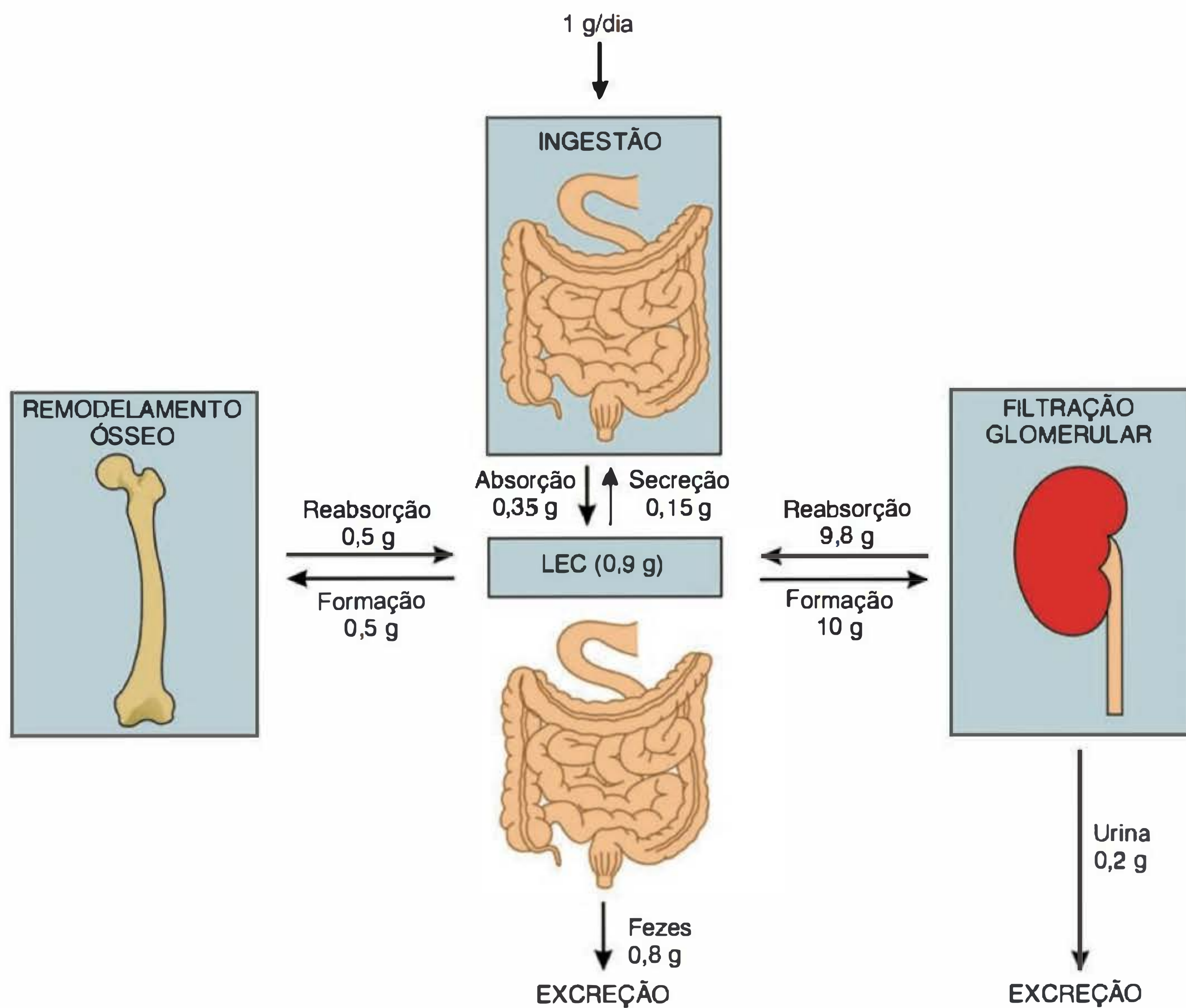


Fig. 52.3 Balanço normal diário do Ca²⁺ presente no líquido extracelular. LEC = líquido extracelular.

Tabela 52.1 Funções do cálcio

Função	Local Envolvido
Sinalização celular	Maioria das células do organismo
Transmissão neuronal	Neurônios
Contração muscular	Músculo esquelético, cardíaco e liso
Excitabilidade celular	Músculos, neurônios e células secretoras
Coagulação sanguínea	Porção extracelular do sangue
Co-fator enzimático	Maioria das células do organismo
Manutenção do citoesqueleto	Maioria das células do organismo
Secreção	Células endócrinas e exócrinas
Biomineralização	Ossos e dentes

É importante ressaltar que o desempenho ótimo das funções celulares depende da manutenção de uma concentração extracelular estável de cálcio. A regulação da concentração extracelular é realizada pela ação conjunta dos hormônios que serão descritos mais adiante. O evento desencadeador da liberação destes hormônios é o próprio cálcio livre circulante. Este processo é dependente da ativação de um receptor de membrana com estrutura e função semelhante aos receptores hormonais em serpentina. O receptor sensível ao cálcio (CaSR) está presente nas células sensoras de cálcio, como as células principais da paratireóide, secretoras do hormônio da paratireóide, nas células C da tireóide, secretoras de calcitonina, e também nas células do túbulo renal, que controlam a depuração renal de cálcio.

CaSR é um receptor de membrana acoplado à proteína G que é ativado por alterações na concentração extracelular e de Ca^{2+} . Dependendo do tipo de célula endócrina, sua ativação promove a estimulação ou a inibição da secreção hormonal. Nos rins, o CaSR é expresso ao longo do néfron, mas sua maior expressão é observada nas células do ramo ascendente espesso da alça de Henle. A ativação dos CaSR presentes nesta região inibe a reabsorção tubular de Ca^{2+} e aumenta sua excreção urinária.

Formas de transporte e armazenamento

A concentração de Ca^{2+} sérico normal varia entre 2,2 e 2,6 mmol/L, e cerca de 1 mmol/L está na forma ionizada livre. As proteínas séricas, principalmente albumina e, em menor grau, globulina, ligam-se a aproximadamente 45% do Ca^{2+} circulante, e cerca de 10% do Ca^{2+} está associado a ânions inorgânicos como lactato, fosfato e bicarbonato. As porções de cálcio ionizado e na forma de complexos solúveis constituem o componente sérico de cálcio difusível, e somente estas são filtradas pelos rins. Estas formas de Ca^{2+} ligado estão em equilíbrio com o Ca^{2+} ionizado, e que, portanto, pode ser deslocado por alterações na quantidade de proteínas plasmáticas, do pH e da concentração sérica de fosfato.

Como mencionado anteriormente, os ossos constituem o principal depósito de cálcio do organismo. Os ossos são formados por um tecido conectivo especializado que desempenha três funções principais: (1) função mecânica, como suporte e local de ligação dos músculos para locomoção; (2) função protetora para órgãos vitais como a medula óssea, pulmões, coração e tecido nervoso; e (3) função metabólica, como reserva de cálcio e fosfato utilizados para a manutenção da homeostase sérica, que é essencial para a vida.

Os ossos são compostos por uma porção mineral e uma porção orgânica. O principal componente da porção mineral são **cristais de hidroxiapatita**, e o da porção orgânica é o **colágeno do tipo I** que, juntamente com outras proteínas ósseas, forma a matriz osteóide. Os componentes orgânicos são produzidos por células especializadas denominadas **osteoblastos**. Os cristais de hidroxiapatita, representados pela fórmula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, ocorrem principalmente nos ossos maduros. Outro componente da porção mineral é o fosfato de cálcio amorfo, encontrado nas áreas de formação ativa dos ossos. Durante a mineralização, este composto é transformado em hidroxiapatita por meio de vários estágios intermediários. O resultado final é um amálgama altamente organizado de proteínas, principalmente colágeno, e minerais, principalmente hidroxiapatita.

Ao longo da vida, a massa óssea é continuamente renovada. Esta renovação, conhecida como remodelagem, ocorre naturalmente em indivíduos adultos, e é decorrente do balanço entre os processos de formação e reabsorção ósseas. A formação e a reabsorção ósseas ocorrem em unidades microscópicas da superfície óssea denominadas **osteons** (Figura 52.4), caracterizadas pela presença de células formadoras de osso, os osteoblastos, e células responsáveis

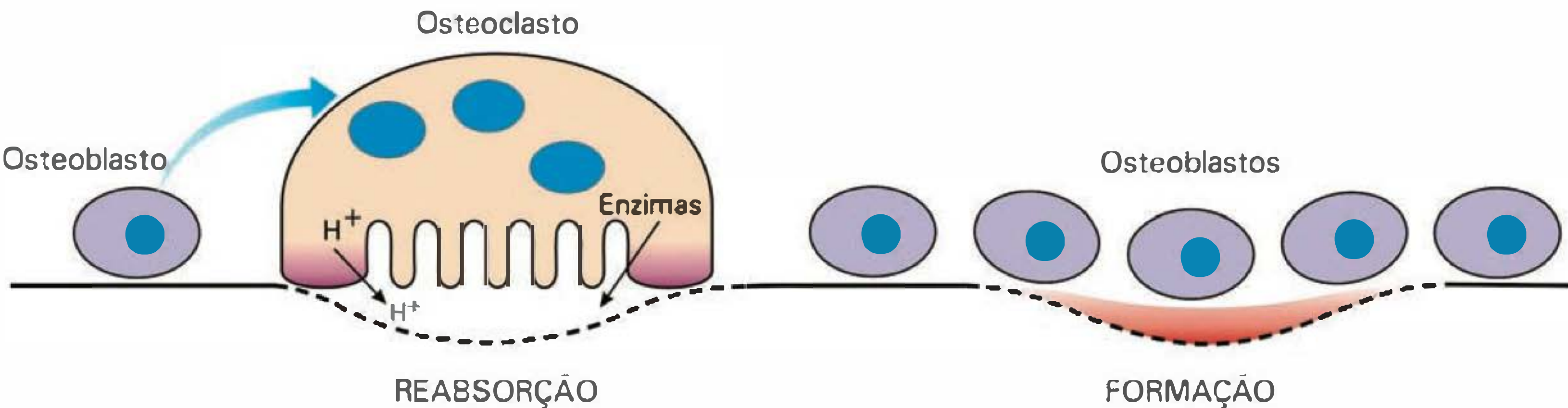


Fig. 52.4 Esquema simplificado da remodelagem óssea. O processo se inicia com o recrutamento dos osteoclastos na superfície óssea. Estas células secretam ácido e enzimas proteolíticas que, em conjunto, dissolvem as porções mineral e orgânica dos ossos. Os osteoblastos então reformam a parte reabsorvida, depositando matriz orgânica para posterior mineralização.

Quadro 52.1 Osteoporose

Osteoporose é a mais comum das doenças ósseas metabólicas. O termo é utilizado para definir a fragilidade do esqueleto que aumenta o risco de fratura, resultante da perda de massa óssea por unidade de volume. Esta perda óssea é caracterizada pelo desequilíbrio entre os processos de reabsorção e formação do osso e não apresenta alteração na proporção entre as fases mineral e orgânica. A análise histológica mostra tanto redução da espessura cortical como do número e tamanho de trabéculas dos ossos esponjosos.

A classificação dos diferentes tipos de osteoporose é bastante ampla, na medida em que esta doença pode ser uma manifestação comum de uma série de distúrbios que acometem crianças e adultos de ambos os sexos. A forma mais comum de osteoporose é a osteoporose do tipo I, que é aquela que acomete as mulheres após a menopausa e se caracteriza pela perda acelerada e desproporcional do osso trabecular. Um outro tipo comum é a osteoporose do tipo II, que ocorre em homens e mulheres com mais de 70 anos de idade.

As principais diferenças entre os tipos de osteoporose podem ser entendidas quando se considera o *turnover* normal dos ossos. Por volta de 30 a 35 anos, homens e mulheres atingem a massa óssea máxima. Depois dos 40 a 50 anos de idade, observa-se um pequeno desequilíbrio entre a formação e a reabsorção do osso, que resulta em perda óssea gradual e cumulativa, a uma taxa de aproximadamente 0,3 a 0,5% em ambos os sexos.

Entretanto, cerca de 30% das mulheres após a menopausa apresentam um *turnover* esquelético acelerado, no qual a perda se superpõe à perda relacionada com a idade. Este aumento do *turnover* pode resultar em uma perda cumulativa até duas vezes maior nas mulheres em relação aos homens de mesma idade.

A redução do 17β -estradiol circulante é um importante fator para o desenvolvimento da osteoporose tipo I. Atualmente se sabe que o estradiol modula a produção de diversas citocinas envolvidas na regulação da remodelagem óssea. Os receptores para estrógenos estão presentes em algumas células ósseas e em células hematopoiéticas adjacentes, que produzem as citocinas IL-1, TNF e IL-6. Esta última é conhecida como uma das citocinas produzidas pelos osteoblastos que aumenta a osteoclastogênese. IL-1 e TNF estimulam a produção de IL-6. Na presença de estradiol, a produção local de IL-6 está inibida.

Com a redução dos estrógenos circulantes que ocorre após a menopausa, a síntese de IL-6 aumenta, promovendo assim o aumento na taxa de reabsorção óssea. É importante destacar que a reposição hormonal com estrógenos não aumenta a formação óssea. Seu efeito principal é o retardo na perda óssea após a menopausa, o que faz com que este hormônio seja usado para prevenir ou retardar a progressão da doença instalada, não tendo propriedades curativas.

pela reabsorção, os **osteoclastos**. Além de sua importância para a função estrutural, a remodelagem é um dos principais mecanismos de manutenção da homeostase do cálcio. A regulação deste processo será discutida mais adiante.

A função metabólica dos ossos é fornecer uma reserva mineral, primariamente de Ca^{2+} , mas também de outros minerais, como magnésio e fósforo. Estes minerais ósseos

Quadro 52.2 Raquitismo e osteomalácia

Raquitismo e osteomalácia são doenças ósseas metabólicas caracterizadas pela deficiência na mineralização da matriz orgânica do esqueleto. O raquitismo afeta o esqueleto na fase de crescimento, e por isto apresenta redução da mineralização no osso e da matriz cartilaginosa da placa de crescimento. A osteomalácia é a doença do adulto, ou seja, é o distúrbio que ocorre após o fechamento das placas epifisárias. Ambas as doenças são causadas por diversas condições, incluindo distúrbios nutricionais e metabólicos e defeitos tubulares renais e intestinais, adquiridos ou genéticos.

Independentemente da origem, a doença é decorrente do suprimento inadequado de cálcio e fósforo necessário para a mineralização do esqueleto. Em outras palavras, se os componentes da matriz não puderem ser mineralizados adequadamente devido à ausência de quantidades suficientes de cálcio e fósforo ocorre redução da calcificação e o desenvolvimento de raquitismo ou osteomalácia.

Como mencionado anteriormente, o raquitismo também se caracteriza por mineralização inadequada da matriz cartilaginosa da placa epifisária de crescimento. Os ossos raquíticos são geralmente incapazes de resistir às forças mecânicas e tendem a sofrer deformidades (arqueamento).

Uma das principais causas primárias de raquitismo é a deficiência dos metabólitos ativos da vitamina D e a conseqüente redução da absorção intestinal e mobilização óssea de cálcio. A hipocalcemia resultante estimula a síntese e secreção de PTH que, por sua vez, provoca dois efeitos: aumento da mobilização de cálcio do esqueleto a fim de normalizar as concentrações séricas deste cátion e aumento da depuração renal de fósforo, o que pode levar a um quadro de hipofosfatemia. Quando a concentração de fósforo cai abaixo da concentração crítica, a mineralização é diminuída.

Dentre as principais manifestações clínicas do raquitismo observam-se deformidades esqueléticas, aumento de suscetibilidade a fraturas, fraqueza, hipotonia e deficiência de crescimento. Na osteomalácia, as deformidades esqueléticas podem não ser evidentes, e os sintomas predominantes são dor e hipersensibilidade óssea.

Tanto o raquitismo quanto a osteomalácia são geralmente corrigidos pela administração de vitamina D e, dependendo da origem da doença, com a suplementação combinada de vitamina D e outras substâncias, como fósforo inorgânico.

podem ser mobilizados para manter a homeostase sistêmica mineral. A função metabólica dos ossos prevalece sobre sua função estrutural, na medida em que o cálcio e outros minerais são removidos mediante a necessidade sistêmica, a despeito da integridade estrutural do esqueleto. Algumas características das doenças ósseas metabólicas mais comuns estão descritas nos Quadros 52.1 e 52.2.

PARATORMÔNIO

Síntese do PTH

O **paratormônio** (hormônio da paratireóide, PTH) é o principal regulador sistêmico das concentrações de cálcio, fósforo e metabólitos ativos da vitamina D no sangue, e da atividade celular nos ossos. O PTH é sintetizado em

quatro pequenas glândulas – as **paratireóides** – localizadas na face posterior da tireóide. A forma biologicamente ativa do PTH constitui-se de uma cadeia polipeptídica única de 84 aminoácidos. Semelhante a vários hormônios peptídicos, o gene do PTH, localizado no cromossomo 11, codifica uma molécula precursora do hormônio denominada **pré-pró-PTH**. Este polipeptídeo precursor, de 115 aminoácidos, contém duas extensões na região aminoterminal, que são sequencialmente processadas por reações enzimáticas durante a formação do hormônio maduro. A primeira delas é rica em aminoácidos hidrofóbicos, conhecida como sequência sinal, que é característica de proteínas secretadas. Pela sua alta hidrofobicidade, a sequência sinal é reconhecida por uma região também hidrofóbica de uma ribonucleoproteína citoplasmática denominada **partícula de reconhecimento do sinal** (SRP). A associação entre a sequência sinal e SRP ocorre antes que a cadeia polipeptídica do pré-pró-PTH esteja completamente sintetizada, ou seja, enquanto o peptídeo nascente ainda está complexo ao ribossomo (Figura 52.5). Esta ligação impede que

o peptídeo seja liberado no citossol, e permite a ancoragem do peptídeo nascente na membrana do retículo. A seguir, a sequência sinal atravessa a membrana por um poro formado em uma proteína translocadora, e a tradução do pré-pró-PTH se completa. Uma vez sintetizada, a sequência sinal é clivada por uma peptidase e o pró-hormônio é liberado no lúmen do RE.

O precursor intermediário recém-formado, de 90 aminoácidos, **pró-PTH**, é transportado do retículo endoplasmático para o aparato de Golgi, onde as peptidases presentes clivam um hexapeptídeo da porção aminoterminal, o que completa a maturação do hormônio ativo. O PTH é empacotado em grânulos secretores, formados pelo acúmulo e condensação sequencial do material granular das cisternas do aparato de Golgi.

Secreção do PTH

O principal estímulo para secreção do PTH é a redução da concentração plasmática de Ca^{2+} . A estimulação da secreção de PTH se dá pela ativação de um receptor sensível ao cálcio extracelular (CaSR) presente nas células paratireoideanas. O **CaSR** é o mecanismo molecular pelo qual as células paratireoideanas e outras células reconhecem e respondem a pequenas, mas fisiologicamente relevantes, mudanças na concentração de Ca^{2+} extracelular, tendo portanto um papel fundamental no sistema homeostático responsável pela manutenção da constância do Ca^{2+} .

A ligação do Ca^{2+} ao receptor promove a ativação da fosfolipase C e a inibição da adenilato ciclase, e, conseqüentemente, aumento da síntese de IP_3 e diacilglicerol e redução da síntese de AMPc. Estas alterações nas concentrações celulares destes segundos mensageiros resultam na inibição da secreção de PTH. Agonistas beta-adrenérgicos, dopamina e histamina também estimulam a secreção de PTH por aumentarem as concentrações de AMPc. Agonistas alfa-adrenérgicos e prostaglandinas reduzem o AMPc celular e inibem a secreção de PTH.

É importante ressaltar que o CaSR não é exclusivamente sensível ao Ca^{2+} . Embora tenha menor afinidade pelo receptor que o Ca^{2+} , o magnésio iônico (Mg^{2+}) também reduz a secreção de PTH. Este efeito é observado em condições patológicas que resultam em excesso de Mg^{2+} circulante.

Efeitos do PTH

Os efeitos biológicos gerais mais importantes do PTH são aumentar a concentração plasmática de Ca^{2+} e diminuir a concentração plasmática de PO_4^{2-} , obtidos através da sua ação direta sobre ossos e rins e, indiretamente, sobre a absorção de Ca^{2+} pelo trato gastrointestinal. As ações diretas do PTH resultam em (1) aumento da excreção urinária de fosfato por diminuição da reabsorção tubular, (2) aumento da reabsorção tubular de Ca^{2+} e conseqüente redução da perda de Ca^{2+} pela urina, (3) aumento da taxa de reabsorção e remodelamento ósseo, (4) aumento da osteólise e do número de osteoclastos na superfície óssea, (5) aumento da excreção de metabólitos do colágeno do tipo I, (6) ativação da adenilato ciclase e estimulação do aumento da concentração de Ca^{2+} nas células-alvo, (7) aumento da taxa de produção do metabólito ativo da vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, pelo aumento na síntese da 1-alfa-hidroxilase renal.

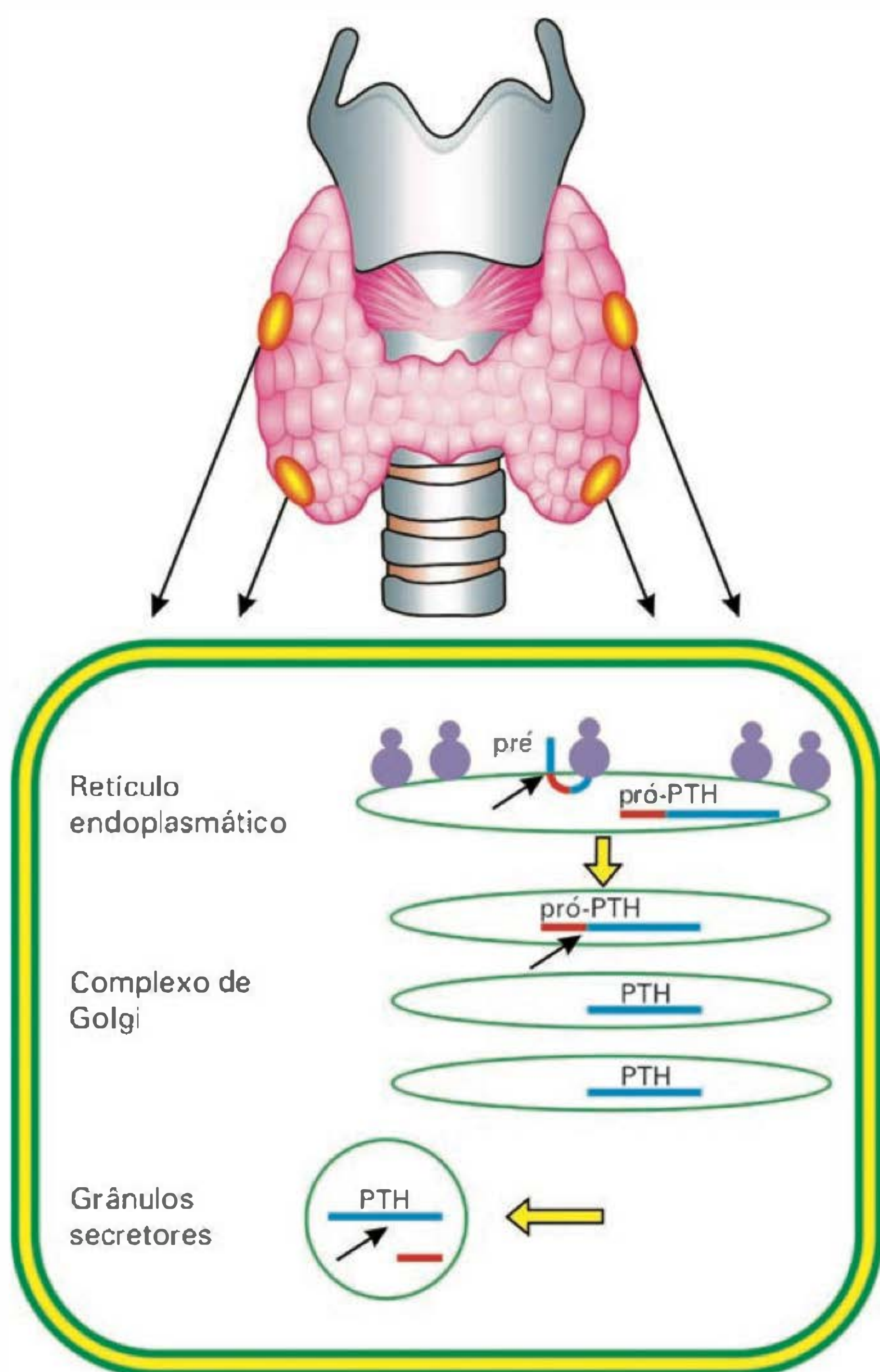


Fig. 52.5 Processamento intracelular do pré-pró-PTH nas células da paratireóide. PTH = paratormônio.

Nos ossos, a resposta ao PTH é bifásica. O efeito imediato é resultado da ativação das células existentes na superfície óssea que, quando estimuladas, aumentam o fluxo de Ca^{2+} das regiões mais internas para a superfície. O efeito tardio, que é potencialmente maior, depende da estimulação prolongada por PTH. Neste caso, as células progenitoras são ativadas e a população de osteoclastos aumenta. Ocorrem também modificações na região da membrana plasmática dos osteoclastos que estão em contato com a superfície óssea, formando uma borda ondulada. Esta área de reabsorção óssea ativa é isolada do fluido extracelular por zonas transicionais que selam a região onde se localizam as enzimas lisossomais e o ambiente ácido propício para dissolução óssea. Os componentes minerais e orgânicos liberados são fagocitados pelos osteoclastos e transportados em vesículas para serem liberados no fluido extracelular.

Curiosamente, os receptores de PTH ativos não estão presentes nos osteoclastos, mas sim nos osteoblastos. Estes últimos são células achatadas que, em condições normais, recobrem a superfície óssea. A ligação do PTH aos receptores promove a contração destas células, que expõe a camada mineral aos osteoclastos. As alterações no formato dos osteoblastos parecem estar relacionadas ao aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} induzida pelo PTH, que promove alterações na estrutura de microtúbulos e microfilamentos.

O PTH tem efeito rápido e direto na função dos túbulos renais. O efeito primário é a redução da absorção de fosfato e conseqüente fosfatúria. Além disto, PTH também promove aumento da excreção urinária de potássio, bicarbonato, sódio e aminoácidos. Sua função na regulação da calcemia é dependente de duas ações. Primeiro, o PTH aumenta a reabsorção tubular de Ca^{2+} , mediada pela ligação em receptores para PTH presentes nos túbulos contorcidos distais. O outro efeito importante nos rins é a regulação da conversão de 25-(OH)D em 1,25-(OH) $_2$ D e outros metabólitos da vitamina D. O mecanismo desta conversão será discutido adiante.

O PTH promove também a absorção de Ca^{2+} pelo trato gastrointestinal. Entretanto, este efeito não ocorre de forma rápida como o observado nos rins, nem em condições de deficiência de vitamina D. Isto significa que o efeito do PTH sobre o trato gastrointestinal é indireto, pois depende da síntese renal de 1,25(OH) $_2$ D.

Mecanismo de ação do PTH

Os efeitos do PTH são mediados por sua ligação a receptores específicos nas células-alvo. Estes receptores pertencem à família dos receptores ligados a proteínas G do tipo Gs, que ativam a adenilato ciclase e conseqüente produção de AMPc e ativação da proteína quinase A (PKA). Uma outra via, mediada pela proteína Gq, pode ativar a fosfolipase C e a proteína quinase C (PKC) e promover a liberação intracelular de Ca^{2+} de estoques intracelulares.

VITAMINA D

Sob o ponto de vista de sua disponibilidade biológica, seu metabolismo e mecanismo de ação, é mais correto classificar a vitamina D como hormônio esteróide. Uma das razões para se considerar a vitamina D como hormônio é que a sua síntese na pele induzida pela luz ultravioleta dispensa

a necessidade dietética de vitamina D, uma das características da definição clássica de uma vitamina. Porém, o argumento decisivo para inclusão da vitamina D na classe dos hormônios esteróides é a presença de receptores nucleares específicos de alta afinidade para seu metabólito ativo nas células-alvo.

Síntese da vitamina D

A estrutura molecular da vitamina D é muito semelhante à de um hormônio esteróide clássico (Figura 52.6). Na verdade, existe uma família de compostos relacionados à vitamina D. A forma de ocorrência natural em humanos e outros animais tem estrutura da cadeia lateral idêntica à do colesterol. Esta forma é conhecida como vitamina D3 ou **colecalfiferol**. Uma outra forma bastante conhecida é a **vitamina D2** ou **ergocalciferol**, que tem a cadeia lateral do ergosterol. A vitamina D2 é derivada de esterol vegetal, e por isto sua fonte exclusiva é a dieta. A **vitamina D3** é produzida a partir de 7-desidrocolesterol (7-DHC), um precursor do colesterol encontrado em alta concentração na pele. As vitaminas D2 e D3 são secoesteróides praticamente equipotentes nos humanos, e ambas são produzidas pela

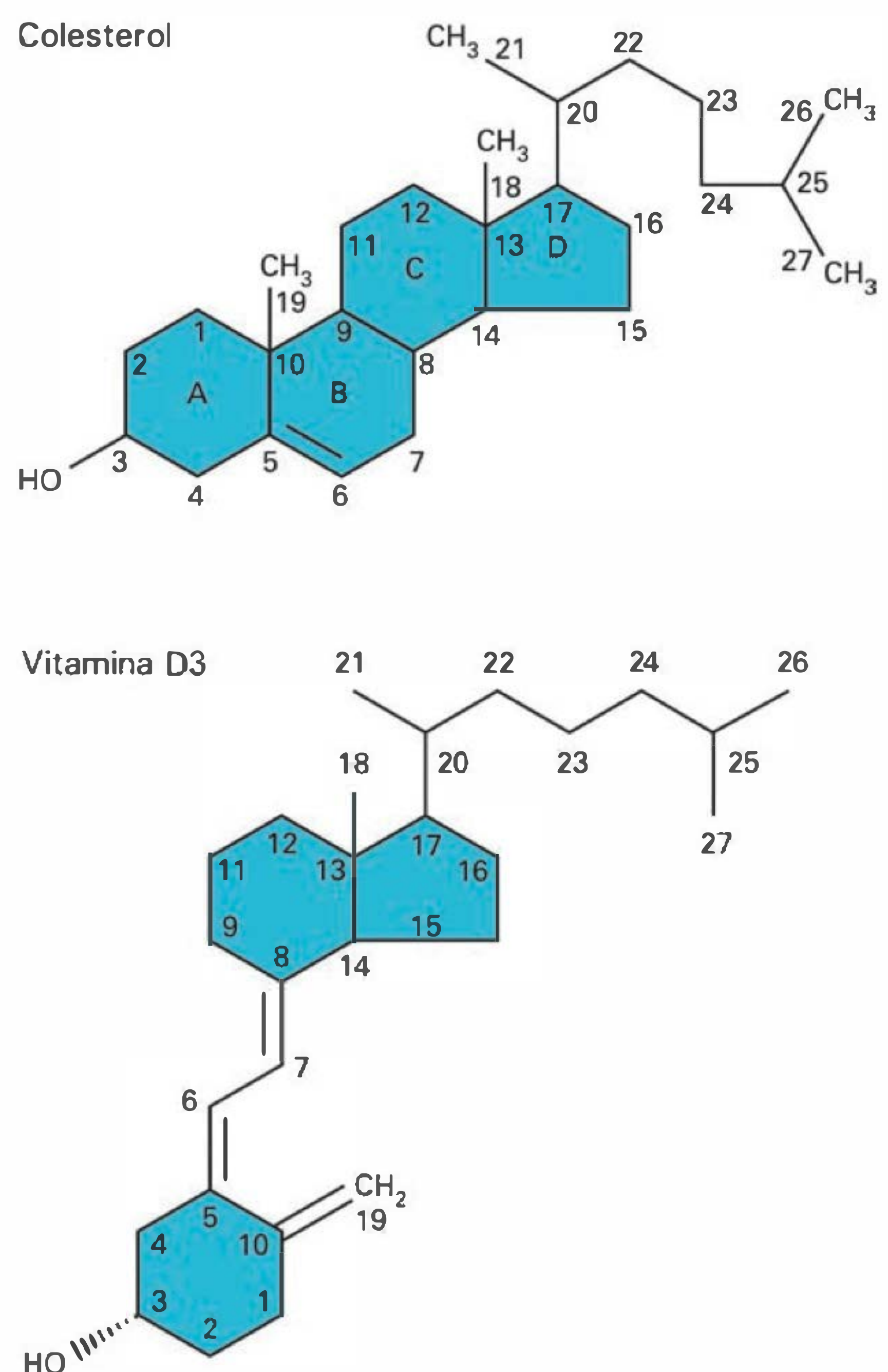


Fig. 52.6 Comparação entre as estruturas do colesterol e da vitamina D3.

fotólise de seus precursores. Por isto, são denominadas coletivamente como calciferóis ou simplesmente vitamina D. Entretanto, a atividade hormonal da vitamina D não é desencadeada pela molécula na forma de calciferol, mas sim pelo produto de duas hidroxilações sequenciais nesta molécula, que resulta na formação de um produto denominado **1 α -25-di-hidroxi-calciferol**, 1 α -25-di-hidroxi-vitamina D (1 α -25(OH)₂D) ou **calcitriol**. As estruturas moleculares das vitaminas D3 e D2 e de seus principais metabólitos estão representadas na Figura 52.7.

A primeira etapa da síntese de vitamina D ocorre em células especializadas da epiderme denominadas **queratinócitos**. A luz ultravioleta solar ou a irradiação artificial com luz ultravioleta (entre 290 e 310 nm) converte 7-DHC em pré-vitamina D3, por meio de uma reação relativamente rápida, alcançando a síntese máxima em horas. A pré-vitamina D3 se isomeriza espontaneamente em vitamina D3. A irradiação com luz UV também converte a pré-vitamina D3 nos metabólitos inativos

lumisterol e taquisterol. O lumisterol pode ser acumulado se ocorrer exposição prolongada. Porém, esta reação é reversível, de forma dependente da concentração de pré-vitamina D3. Este mecanismo de fotoconversão evita a produção de quantidade tóxica de vitamina D3. Além disso, a absorção de luz pela melanina presente na epiderme reduz a efetividade da luz em produzir vitamina D3. A luz do sol também produz melanina, que fornece um mecanismo adicional de prevenção do excesso de produção de vitamina D3.

As reações subsequentes de biossíntese do calcitriol correspondem a duas reações sequenciais de hidroxilação da vitamina D que ocorrem no fígado e rins. Para que estas reações ocorram, o calciferol sintetizado na pele é transportado para o fígado pelo sistema circulatório ligado a uma proteína transportadora. Esta proteína, denominada **DBP**, está presente no compartimento plasmático e é utilizada para transportar a vitamina D e seus metabólitos lipossolúveis. A DBP tem função semelhante às globulinas ligantes

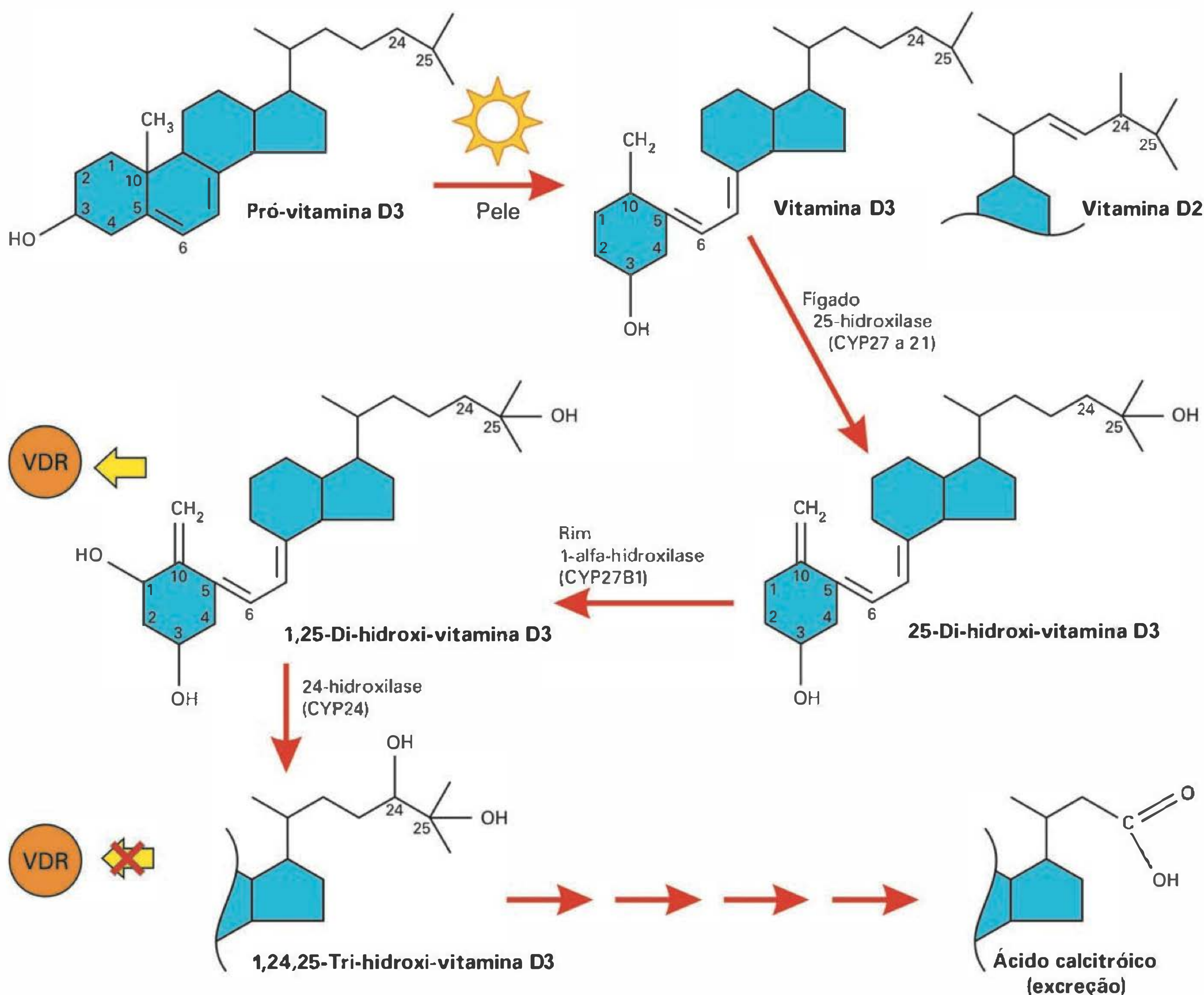


Fig. 52.7 Principais etapas da biossíntese e do catabolismo da vitamina D.

de corticosteróide (CBG) e de hormônios sexuais (SHBG). Da mesma forma que outras globulinas transportadoras, DBP é sintetizada no fígado.

A primeira hidroxilação da vitamina D, que acontece principalmente no fígado, ocorre na posição C-25 da molécula e forma a 25-hidroxi-vitamina D (25-(OH)D). Esta reação é catalisada pela enzima 25-hidroxilase presente nas frações mitocondrial e microssomal dos hepatócitos. Esta enzima é um membro da superfamília do citocromo P450, e por isto também denominada CYP27. A CYP27 tem alta capacidade e baixa afinidade ao substrato, o que faz com que a 25-hidroxilação não seja a etapa limitante do metabolismo da vitamina D. 25-(OH)D é a forma circulante principal da vitamina D.

Após sua síntese, a 25-(OH)D é transportada para os rins, onde sofre nova transformação. O principal metabólito formado nesta etapa é o 1,25-(OH)₂D, pela ação da 25(OH)D-1 α -hidroxilase (CYP1 α). O estímulo para o aumento na produção de 1,25(OH)₂D é desencadeado pela demanda de cálcio no organismo, controlada por um sistema clássico de retroalimentação endócrina, onde os reguladores fisiológicos da atividade da CYP1 α são PTH, cálcio, fosfato e 1,25(OH)₂D. PTH, estimulado pela redução do cálcio sérico, aumenta a produção renal de 1,25(OH)₂D, enquanto os demais exercem um controle negativo, diminuindo a atividade da CYP1 α . Além disto, pode ocorrer também a inativação dos metabólitos 25(OH)D e 1,25(OH)₂D pela ação da enzima ubíqua 24-hidroxilase (CYP24), que gera tanto 24,25(OH)₂D quanto 1,24,25(OH)₃D. Em condições fisiológicas, ambos os metabólitos renais [1,25(OH)₂D e 24,25(OH)₂D] são produzidos e secretados na circulação sanguínea. Porém, os metabólitos hidroxilados em C-24 não têm afinidade pelo receptor intracelular de vitamina D, e podem ser posteriormente oxidados e transformados em ácido calcitróico, um metabólito hidrossolúvel que é excretado. Este processo catabólico é também regulado pela 1,25(OH)₂D, que estimula a expressão da CYP24 para prevenir a síntese excessiva do hormônio.

A conversão de 25-(OH)D em 1,25(OH)₂D é o passo limitante do metabolismo da vitamina D, e é a razão primária do intervalo observado entre a administração de vitamina D e a expressão de seus efeitos biológicos. Apesar de não ser mais um esteróide, o 1,25(OH)₂D tem ações análogas a outros hormônios esteróides.

Efeitos da vitamina D

Como mencionado anteriormente, a molécula de vitamina D não tem atividade biológica intrínseca. Todas as respostas da vitamina D conhecidas até o momento são dependentes do metabolismo do secoesteróide até o produto metabolicamente ativo 1,25(OH)₂D. A Tabela 52.2 resume as principais ações da vitamina D sobre o metabolismo de cálcio.

Tabela 52.2 Principais efeitos da vitamina D

Local	Efeito
Intestino	Aumenta absorção de Ca ²⁺ e PO ₄ ²⁻
Rins	Aumenta a reabsorção de Ca ²⁺
Ossos	Aumenta a reabsorção e a formação ósseas
Glândulas paratireóides	Diminui a expressão de PTH

As ações da vitamina D são mediadas pela interação com receptores intracelulares, característica dos hormônios esteróides, que se ligam a elementos responsivos específicos no DNA e desencadeiam diretamente a regulação da transcrição gênica. Este mecanismo de ação será discutido em detalhes mais adiante.

A vitamina D aumenta a concentração plasmática de cálcio pela atividade de três mecanismos distintos: (1) o transporte intestinal de cálcio, (2) a reabsorção renal de cálcio, e (3) a mobilização óssea do íon.

O principal tecido-alvo da 1,25(OH)₂D é a mucosa do intestino delgado. Na região proximal, o hormônio aumenta o transporte ativo transcelular de cálcio. A capacidade absorptiva de cálcio pelas células do epitélio intestinal é diretamente dependente da quantidade citoplasmática de uma proteína ligante de cálcio (CaBP), também conhecida como **calbindina**. Além da CaBP, os canais de cálcio da membrana apical e a bomba de cálcio da membrana basolateral (PMCA) são essenciais para a absorção de cálcio pelo intestino delgado. Estas proteínas compõem a via ativa transcelular de absorção de cálcio, que opera quando o suprimento de cálcio no lúmen do intestino é baixo. Na presença de grande quantidade de cálcio provindo da dieta, o íon é absorvido passivamente pela via paracelular.

Em estudos realizados com animais nocauteados nos genes do receptor de vitamina D (VDR) ou da CYP1 α foi mostrado que a expressão das proteínas transportadoras de cálcio nos enterócitos e no néfron distal é dependente da 1,25(OH)₂D (Figura 52.8). Na verdade, a vitamina D é o único hormônio conhecido que desempenha esta função. É importante lembrar que, normalmente, cerca de 95% do

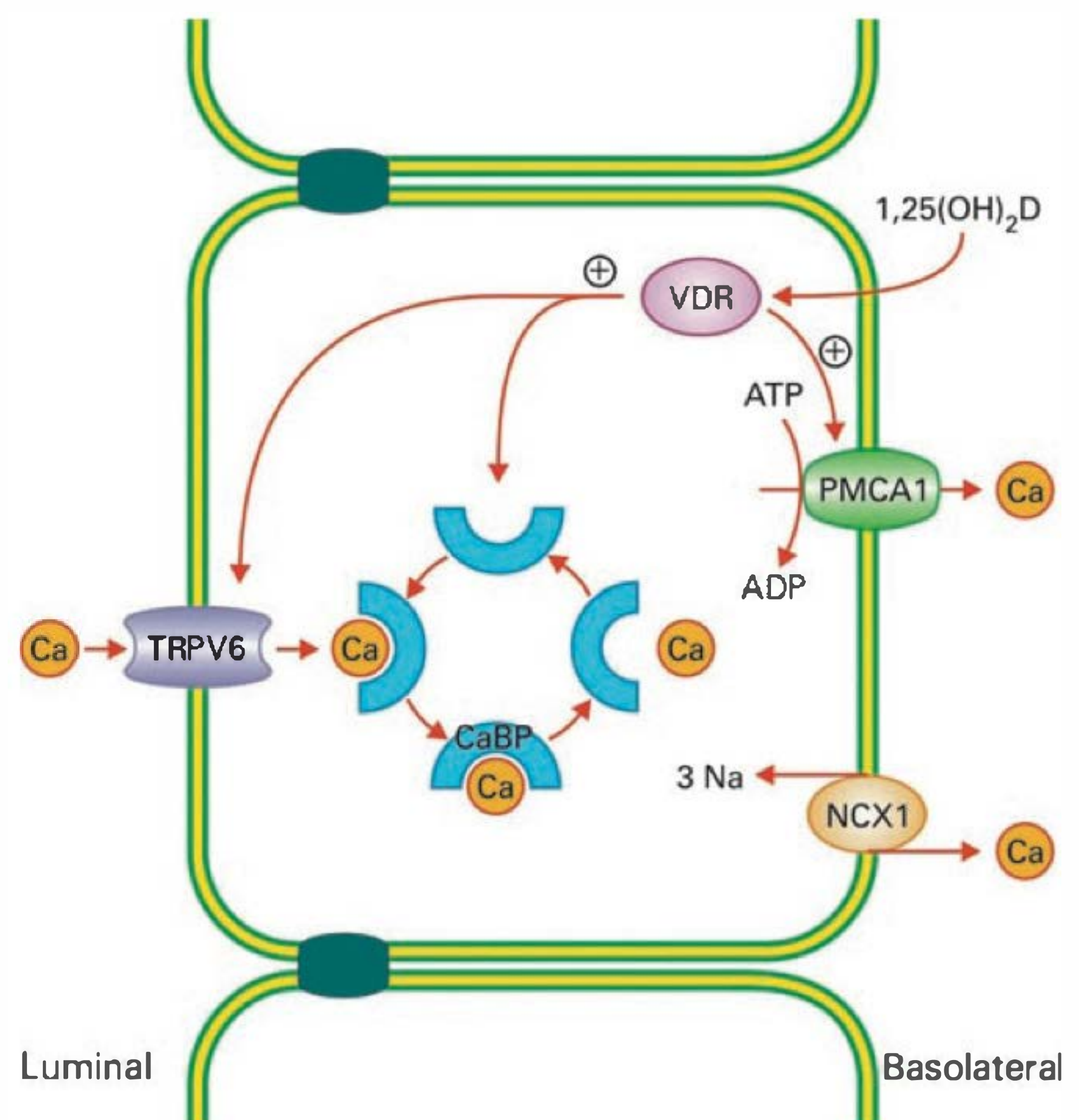


Fig. 52.8 Efeitos da vitamina D na célula do epitélio intestinal. CaBP = proteína ligante de cálcio; VDR = receptor da vitamina D; PMCA = cálcio-ATPase da membrana plasmática; NCX = trocador sódio-cálcio.

cálcio filtrado nos rins é reabsorvido. Embora apresente isoformas distintas de proteínas transportadoras de cálcio, o mecanismo geral de reabsorção renal de cálcio é semelhante à absorção intestinal.

Por fim, a vitamina D também age nos ossos, de forma a facilitar a reabsorção osteoclástica e conseqüente mobilização de cálcio dos ossos. Entretanto, os defeitos ósseos observados nos animais geneticamente modificados (descritos anteriormente) foram corrigidos pela simples suplementação dietética de cálcio. Isto indica que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ provavelmente não altera diretamente o metabolismo ósseo. Uma outra evidência que fortalece esta hipótese é a de que a expressão da proteína RANKL (*Receptor activator nuclear factor- κB ligand*), uma conhecida proteína-alvo da vitamina D que estimula a osteoclastogênese e ativa os osteoclastos para a reabsorção óssea, só é estimulada *in vivo* na presença de PTH. Estas observações confirmam o papel permissivo ou modulador da vitamina D sobre as ações diretas do PTH nos ossos. Em doses farmacológicas, a vitamina D estimula a proliferação osteoclástica e a reabsorção óssea. Estudos recentes de expressão gênica em larga escala mostram que a vitamina D regula diretamente a expressão de uma ampla variedade de genes, inclusive em células com funções diferentes das reguladoras da homeostase do cálcio.

Já se sabe há algum tempo que os metabólitos ativos da vitamina D têm também funções biológicas além da regulação da calcemia. O receptor da vitamina D encontra-se distribuído na maioria dos tecidos e órgãos, dentre eles os músculos, células dos sistemas imune, reprodutor e nervoso, células hematopoiéticas, glândulas endócrinas, trato gastrointestinal e urinário, pulmões e pele. Nestes tecidos, a vitamina D regula o crescimento e a diferenciação celular, em geral inibindo o crescimento e estimulando a diferenciação. Devido a estas propriedades, os metabólitos da vitamina D e seus análogos sintéticos têm sido utilizados em estudos clínicos de tratamento e prevenção de tumores.

Mecanismo de ação da vitamina D

A maior parte da sinalização intracelular da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ocorre por meio do receptor nuclear de vitamina D (VDR), que é um membro da família dos receptores nucleares e um regulador direto da transcrição gênica. O VDR assemelha-se a outros receptores nucleares para esteróides, apresentando uma estrutura conservada de domínios (Figura 52.9). Este receptor possui uma região de ligação no DNA altamente conservada (denominado DBD ou domínio C) e uma região de ligação específica ao hormônio (LBD ou domínio E). A região C apresenta dois dedos de zinco que formam um domínio estrutural único que controla o reconhecimento da sequência consenso do DNA. O LBD, após a ligação do hormônio em uma região específica deste domínio, forma uma cavidade composta por aminoácidos hidrofóbicos. A importância desta alteração conformacional será discutida adiante. O VDR tem mecanismo de ativação similar a vários receptores nucleares. VDR forma heterodímeros com membros da família do receptor de retinóide (RXR) por meio de interações fortes entre os LBD destas proteínas, que mantêm a heterodimerização estável e permitem a ligação de alta afinidade com o DNA. Outras regiões, como o domínio D (*hinge*) e a região AF-2, conferem outras características à molécula, como flexibilidade relativa e sítio de ativação, respectivamente. Os receptores nucleares apresentam também um domínio A/B na região aminoterminal, que são geralmente pouco conservados em composição e tamanho. No VDR, esta região contém 25 aminoácidos, que é a menor entre os receptores nucleares conhecidos (Figura 52.9).

Os receptores nucleares regulam a transcrição pela ligação a sequências específicas do DNA conhecidas coletivamente como elementos responsivos ao hormônio e que são geralmente compostas por motivos hexaméricos, localizados na região 5' não-codificadora dos genes. Os elementos responsivos à vitamina D (VDRE) são compostos pela sequência consenso PuG(G/T)TCA, com arranjo de

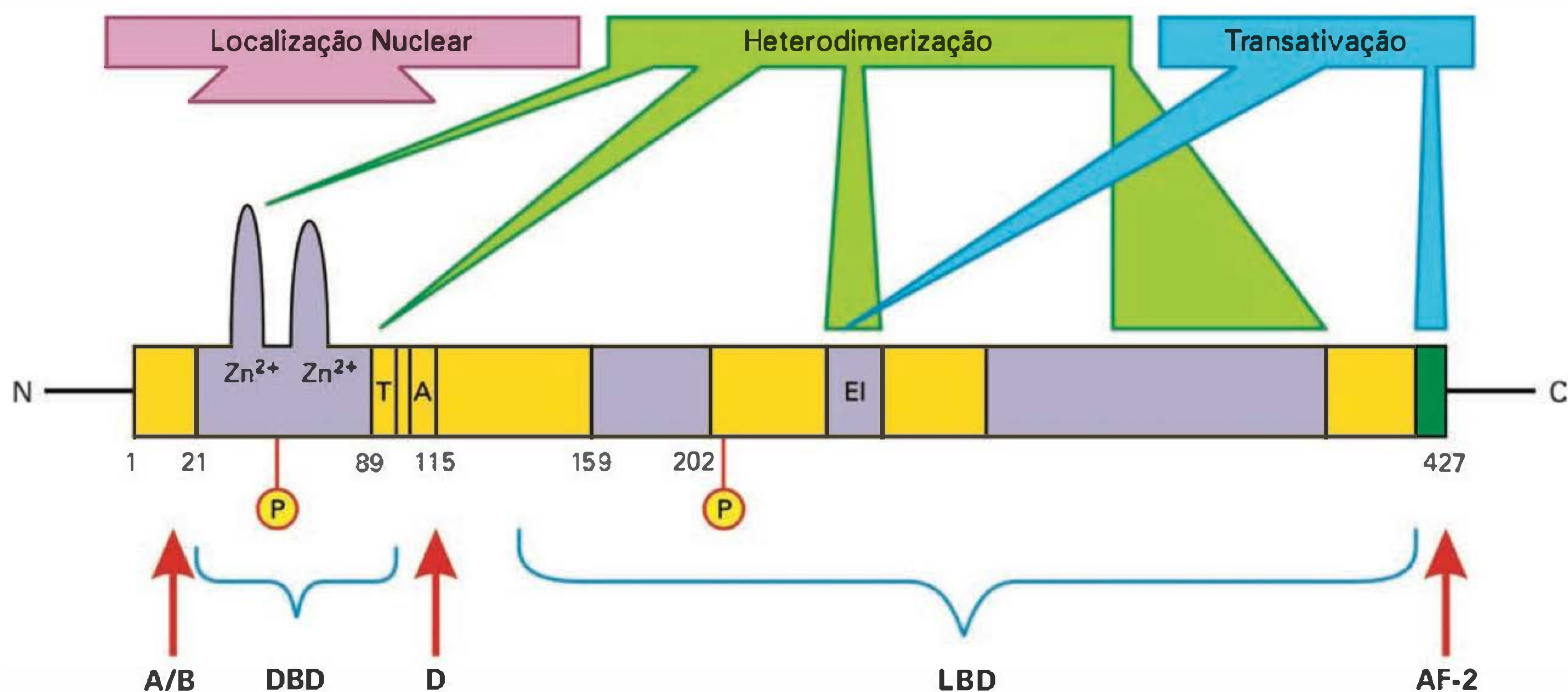


Fig. 52.9 Representação esquemática da estrutura primária do receptor da vitamina D (VDR) e seus domínios funcionais. DBD = domínio de ligação ao DNA; LBD = domínio de ligação ao hormônio; AF-2 = função de ativação-2.

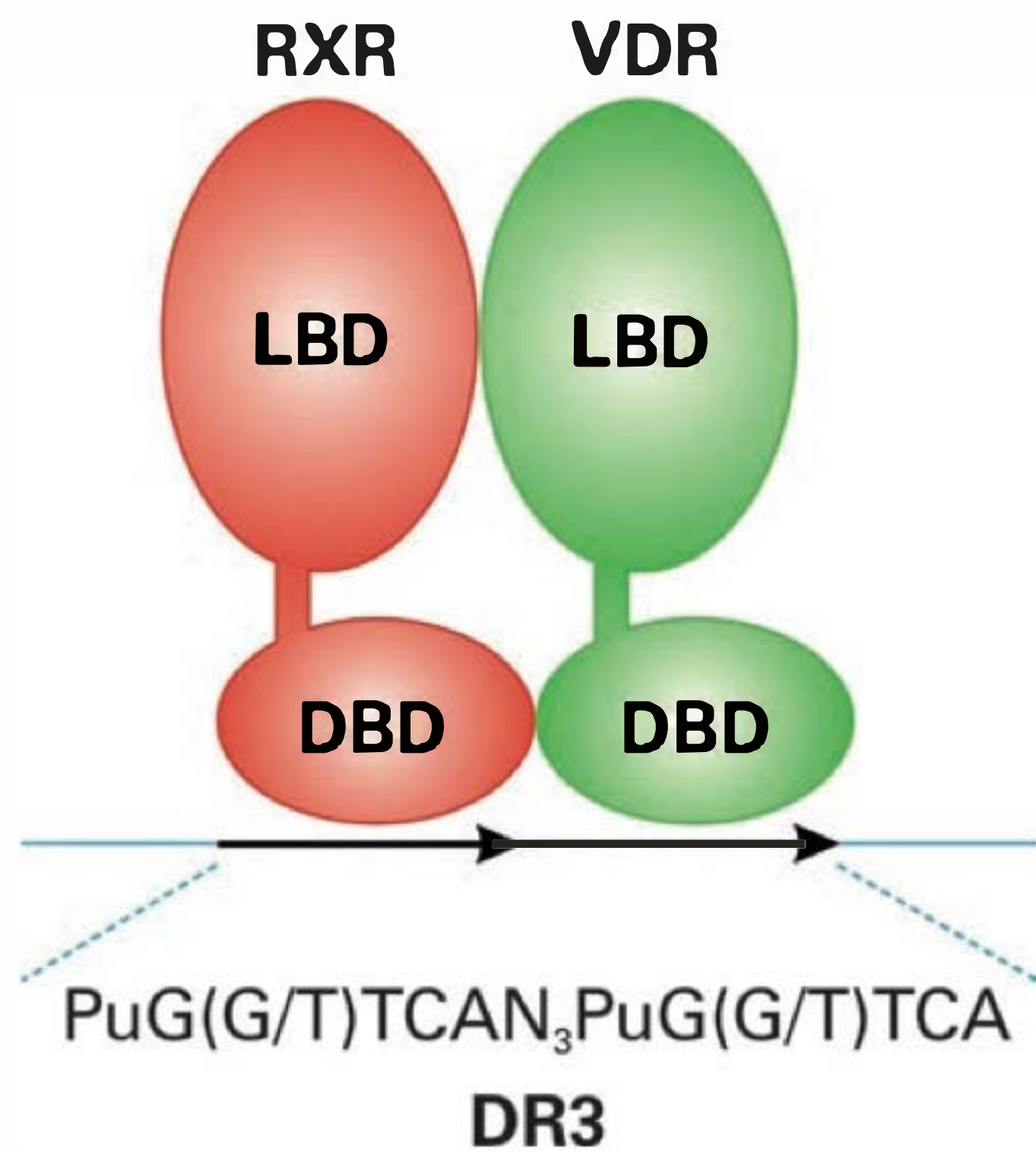


Fig. 52.10 Ativação transcricional pela vitamina D. Heterodímeros de receptor para retinóide (RXR) e de receptor para vitamina D (VDR) são reconhecidos por um par de seqüências hexaméricas específicas do DNA. Após a ligação ao DNA, o heterodímero RXR-VDR facilita a formação de um complexo protéico que desencadeia a transcrição do gene-alvo. LBD = domínio de ligação ao hormônio; DBD = domínio de ligação ao DNA.

duas repetições diretas separadas por três nucleotídeos não específicos (Figura 52.10).

Desta forma, a seletividade da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pelos genes-alvo é determinada, pelo menos em parte, pela (1) ligação do hormônio ao receptor, (2) heterodimerização do VDR com RXR, e (3) ligação de alta afinidade do heterodímero ao VDRE.

Porém, o mecanismo preciso que regula as etapas seguintes de ativação da transcrição gênica pelo VDR é menos conhecido. Até o momento sabemos que proteínas nucleares denominadas co-ativadores interagem diretamente com o VDR, de forma dependente da presença do ligante. Estes co-ativadores participam de um intrincado complexo multiprotéico que, juntamente com a maquinaria transcricional básica e os modificadores das histonas, influenciam o potencial transcricional da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A interação de algumas dessas proteínas co-ativadoras com o VDR está ilustrada na Figura 52.11. De forma genérica, essas interações acontecem após a ligação do hormônio na região AF-2 do domínio LBD. A ligação do hormônio ao receptor promove uma alteração conformacional, caracterizada pelo dobramento de AF-2 sobre a porção globular do LBD e formação de uma cavidade hidrofóbica. Esta modificação na estrutura terciária do receptor expõe o domínio consenso LXXLL, que serve como superfície de ancoramento para alguns co-ativadores do VDR. O mecanismo de ligação de outros co-ativadores ainda não é conhecido.

Por fim, semelhante a outros hormônios esteróides, há evidências de que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ promova ações não-genômicas, que são geralmente observadas entre dois a quatro minutos após a administração do hormônio. Observou-se que, tanto no epitélio duodenal quanto em osteoblastos, a vitamina D aumenta rapidamente o transporte de cálcio.

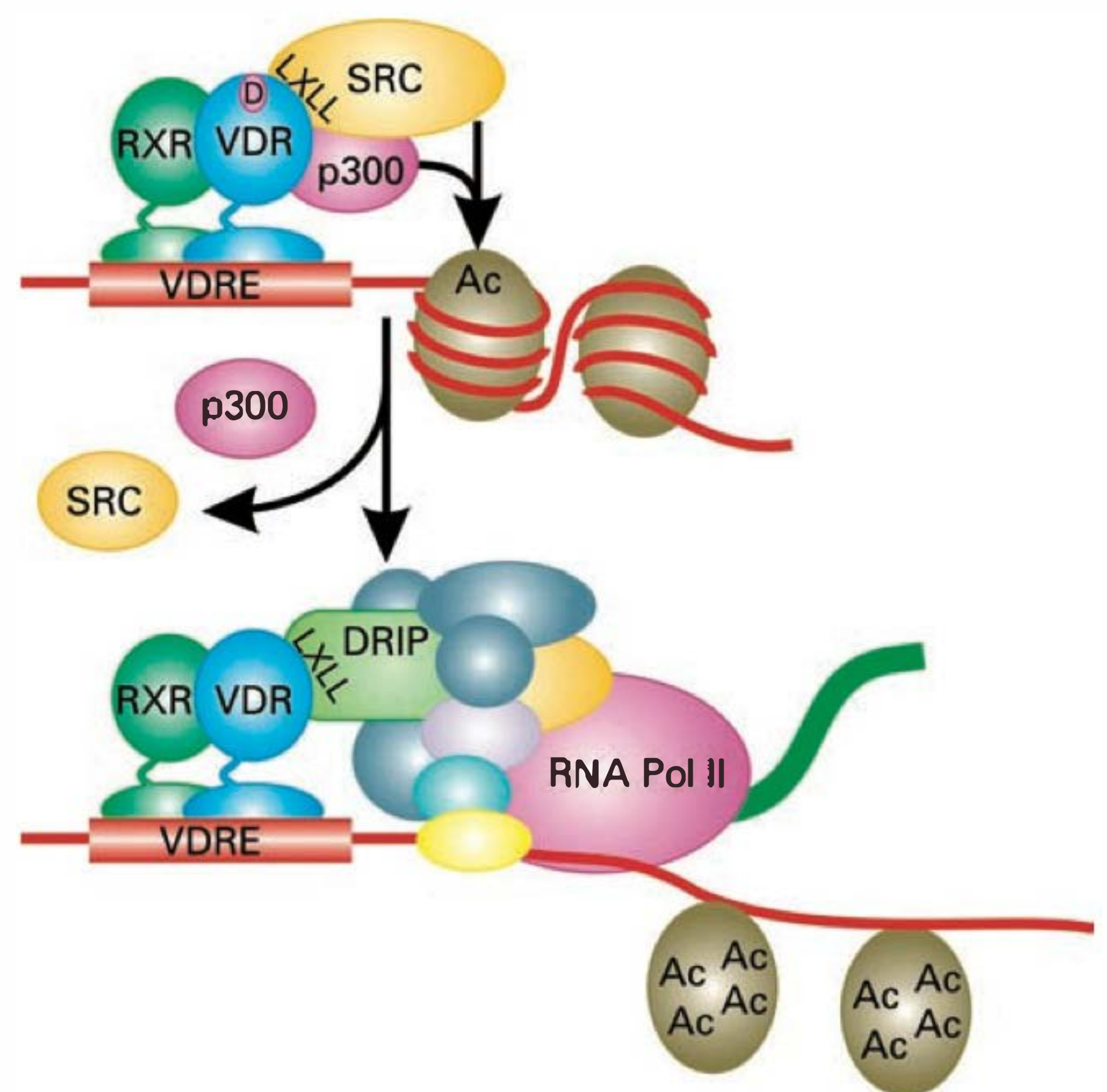


Fig. 52.11 Modelo de ativação da transcrição de genes responsivos à vitamina D. Após ligação da vitamina D (D) ao seu receptor (VDR, *Vitamin D Receptor*), o complexo se heterodimeriza com o receptor de retinóide (RXR, *Retinoid X Receptor*), e este dímero se liga a seqüências específicas da região promotora do gene-alvo (VDRE, *Vitamin D Responsive Element*). Co-ativadores como a proteína ligante do elemento responsivo ao AMPc CBP/p300 (*cAMP response element Binding Protein*), os co-ativadores do receptor de esteróide SRCs (*Steroid Receptor Coactivators*) ou o complexo multiprotéico DRIP (*vitamin D Receptor Interacting Proteins*) potencializam a ação transcricional do complexo. Os co-ativadores contendo o domínio consenso LXXLL (leucina, qualquer aminoácido, leucina, leucina) parecem ter função temporalmente distinta. Os SRCs são capazes de acetilar (Ac) histonas e assim abrir o DNA molde da cromatina. A seguir, os SRCs são substituídos pelo complexo DRIP, que recruta a RNA polimerase II (RNA pol II), favorecendo o início da transcrição do gene-alvo. SRCs = co-ativadores do receptor de esteróide; DRIP = proteínas que interagem com o receptor de vitamina D.

Acredita-se que este fenômeno seja decorrente da abertura de canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, e que este mecanismo envolva a ativação da proteína quinase C (PKC).

CALCITONINA

Síntese da calcitonina

A calcitonina é um hormônio sintetizado e secretado por uma segunda população de células da tireóide, distintas das células foliculares secretoras do hormônio tireoideano. Estas células, denominadas **células parafoliculares** ou células C, aparecem distribuídas nos lobos laterais da tireóide de duas formas. As células C podem fazer parte do epitélio folicular, intercaladas entre as células foliculares na parede dos folículos, ou podem formar pequenos agrupamentos isolados entre os folículos tireoidianos (Figura 52.12). Diferentemente das células foliculares, as células C não estão em contato direto com o colóide, e a polaridade da membrana secretora está orientada para os capi-

lares interfoliculares. Outra característica que as distingue das células foliculares é a presença de inúmeros pequenos grânulos que contêm a calcitonina. As células C originam-se no tecido da crista neural. Nos mamíferos, durante o desenvolvimento, ocorre a incorporação das células C na tireóide. Em espécies submamíferas, as células C permanecem segregadas na glândula ultimobranquial, que é anatomicamente distinta das glândulas tireóide e paratireóide.

A calcitonina de ocorrência natural é formada por uma cadeia peptídica linear de 32 aminoácidos. Semelhante ao PTH, é sintetizada no retículo endoplasmático rugoso como pré-pró-hormônio. Esta molécula precursora é quatro vezes maior do que a forma do hormônio secretada. Após o processamento da pré-pró-calcitonina, o hormônio é empacotado nos grânulos junto com os co-peptídeos N e C-terminal.

Existem duas cópias do gene codificador da calcitonina no genoma humano. Estes genes, denominados α e β , estão localizados no cromossomo 11. O transcrito primário da calcitonina pode sofrer processamento alternativo, dando origem a um peptídeo de 37 aminoácidos com porção C terminal distinta da calcitonina, denominado peptídeo relacionado ao gene da calcitonina ou CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Por esta razão, os genes α e β da cal-

citonina são também conhecidos como calcitonina/CGRP1 e calcitonina/CGRP2. As estruturas primárias destas proteínas estão representadas na Figura 52.13.

A diferença fundamental entre estes genes é que o CGRP1 é sempre co-transcrito com a calcitonina nas células C. O gene CGRP2 é transcrito em células do sistema nervoso central e é silencioso para a produção da calcitonina. As principais ações conhecidas do CGRP secretado envolvem alterações na função cardiovascular, na medida em que funciona como potente agente vasodilatador e também como estimulador do inotropismo cardíaco. No sistema nervoso central, tem efeitos analgésicos, por ação direta e distinta dos opióides no hipotálamo e estruturas relacionadas. Semelhante à sua secreção, a síntese de calcitonina é regulada pelo cálcio extracelular.

Secreção da calcitonina

O principal estímulo fisiológico para secreção de calcitonina é o aumento da concentração extracelular de cálcio. A calcitonina é secretada continuamente pelas células C, mesmo em condições de normocalcemia. Entretanto, sua taxa de secreção é drasticamente aumentada quando ocorre aumento da concentração sanguínea de cálcio.

As células C expressam o mesmo receptor de cálcio encontrado nas células principais da paratireóide. Uma vez ativados, estes receptores promovem o aumento na síntese de AMPc, que desencadeia a exocitose dos grânulos de calcitonina.

Alguns hormônios gastrintestinais, como a gastrina e a colecistocinina, também estimulam a secreção de calcitonina. Acredita-se que a relevância fisiológica da estimulação da secreção de calcitonina por hormônios gastrintestinais seja a de evitar o aumento brusco na concentração de cálcio circulante no período pós-prandial, resultante da absorção do cálcio provindo da dieta.

Em humanos, a quantidade de calcitonina circulante é menor do que a observada em outras espécies, especialmente nos vertebrados submamíferos. A concentração de calcitonina é também mais baixa em mulheres do que em homens; em ambos, a calcitonina circulante diminui no envelhecimento.

Efeitos e mecanismo de ação da calcitonina

A calcitonina atua como antagonista fisiológico das ações do PTH sobre o metabolismo de cálcio, ou seja, tem efeito geral de diminuir a concentração plasmática de cálcio. A atividade hipocalcêmica primária da calcitonina decorre da inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Secundariamente, estimula de depuração renal de cálcio.

A ação inibitória da calcitonina sobre a reabsorção óssea se dá pelo bloqueio da osteólise osteoclástica. Para isto, a calcitonina produz várias alterações estruturais nos osteoclastos. Na presença de calcitonina ocorre a atrofia das bordas onduladas, rearranjo do citoesqueleto, diminuição da motilidade e da atividade dos osteoclastos. Este conjunto de efeitos promove a perda do contato e a remoção dos osteoclastos da superfície reabsortiva, inibindo assim a reabsorção óssea. O número de novos osteoclastos é também reduzido, pois a calcitonina diminui a ativação de células osteoprogenitoras a pré-osteoclastos e osteoclas-

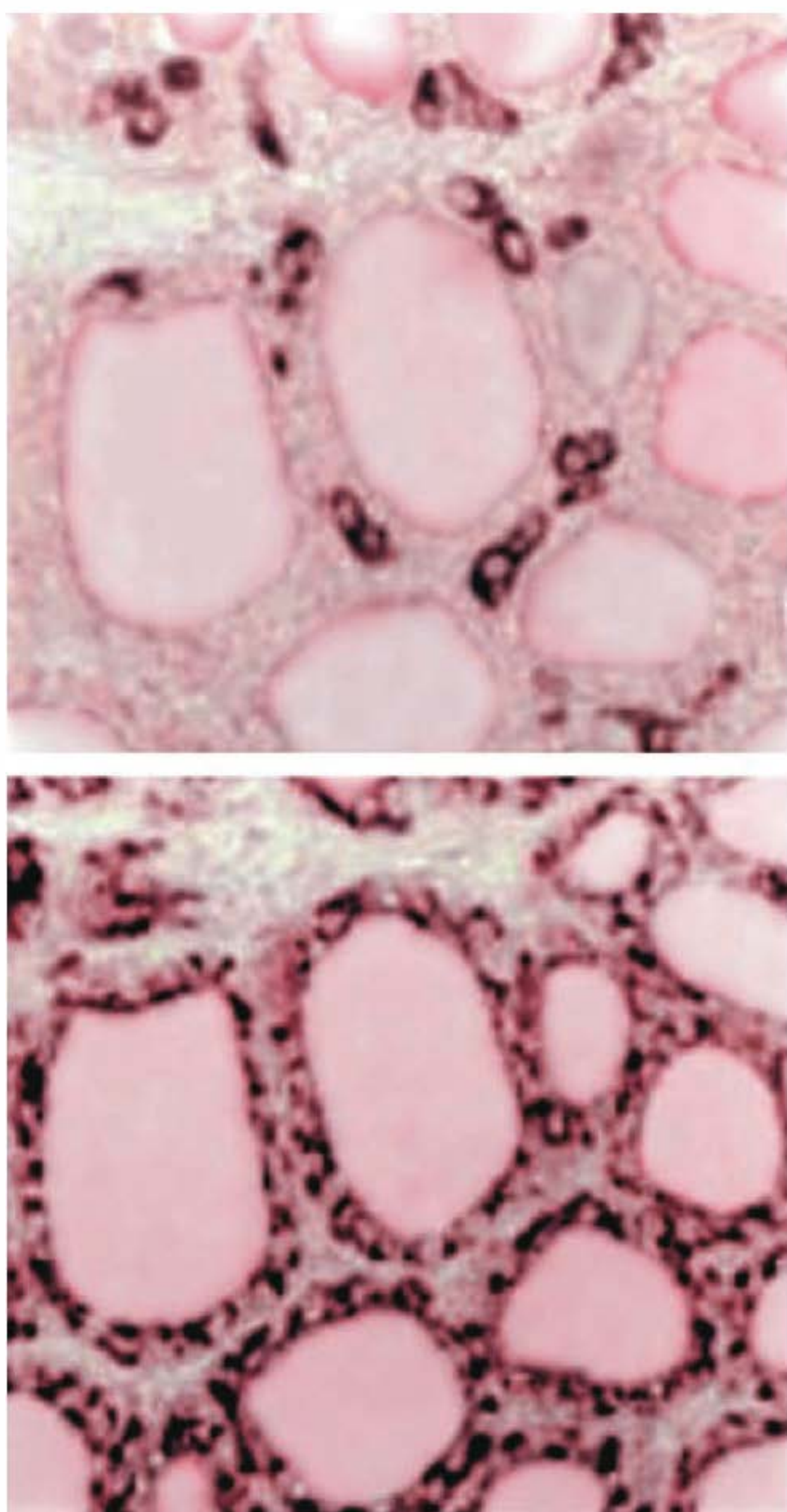


Fig. 52.12 Localização da calcitonina (em cima) e da tireoglobulina (embaixo). Note que, diferentemente das células foliculares produtoras de tireoglobulina, as células C (produtoras de calcitonina) não se encontram alinhadas à borda do lúmen.

tos. Desta forma, a calcitonina pode – pelo menos transitariamente – bloquear completamente a reabsorção óssea.

Seus efeitos sobre a formação óssea são menos intensos. O estímulo agudo com calcitonina aumenta a taxa de formação óssea, que é diminuída pela estimulação prolongada. As ações da calcitonina nos ossos são mais evidentes em jovens e velhos, pois estes possuem altas taxas de remodelamento do esqueleto.

As ações da calcitonina são antagônicas às do PTH nos ossos, mas são sinérgicas com relação à regulação do fósforo plasmático. Calcitonina e PTH diminuem a reabsorção tubular renal de fósforo, causando fosfatúria. O significado

fisiológico desta ação estimuladora da excreção renal de fósforo em humanos ainda não é conhecido. Entretanto, esta função parece ser importante em vertebrados primitivos, como será discutido a seguir.

Os efeitos hipocalcemiantes da calcitonina desencadeados pelo aumento do cálcio extracelular justificam o conceito de que a calcitonina protege o organismo contra a hipercalcemia. Entretanto, nos seres humanos não se observam alterações no metabolismo do cálcio desencadeadas pela calcitonina, mesmo em condições extremas de produção e secreção de calcitonina, como no carcinoma medular da tireóide ou na tireoidectomia total.

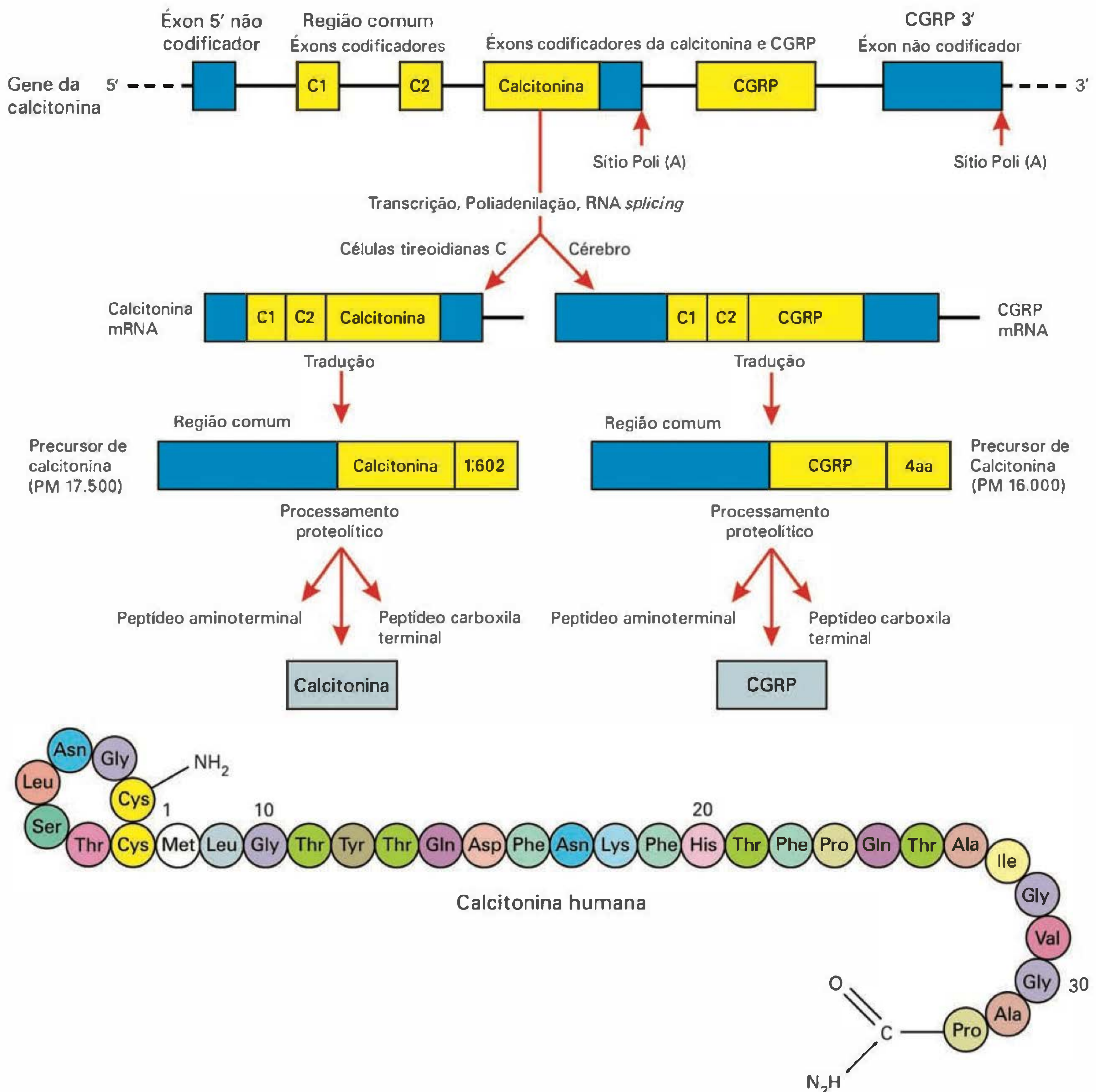


Fig. 52.13 Expressão diferencial da calcitonina e do CGRP na célula C da tireóide e no cérebro. O processamento alternativo de um único transcrito primário (topo da figura) dá origem aos dois hormônios. CGRP = peptídeo relacionado ao gene da calcitonina.

Por sua vez, em alguns vertebrados submamíferos como os peixes, a calcitonina reduz significativamente a calcemia e a fosfatemia. Sob o ponto de vista evolutivo, é possível que a calcitonina e o PTH tenham emergido como hormônios de um mecanismo de controle duplo de retroalimentação negativa, ambos inicialmente necessários para manter a concentração de cálcio extracelular dentro de limites estreitos. Este controle duplo parece ser ainda necessário nos peixes, que estão sujeitos a grandes variações ambientais na concentração de cálcio. É interessante destacar que a potência da calcitonina de salmões é de 10 a 100 vezes maior do que a de mamíferos. Durante a migração do mar para a água doce, estes animais estão sujeitos a variações de concentração de cálcio de pelo menos quatro vezes.

Nos mamíferos, as evidências atuais são sugestivas de que o PTH é o principal fator regulador do cálcio sanguíneo em condições normais. A maior importância do PTH nos mamíferos deve ser consequência da necessidade de proteção contra o desenvolvimento de hipocalcemia, fator de risco para animais que vivem em ambiente relativamente pobre em cálcio. É também provável que nos mamíferos a calcitonina funcione como hormônio de emergência, restrito a situações como a prevenção do desenvolvimento da hipercalcemia pós-prandial e a proteção

contra perda excessiva de cálcio do esqueleto frente ao aumento da demanda em situações como gravidez, lactação, desenvolvimento e crescimento do esqueleto. Nos fetos de mamíferos, observa-se alta concentração de calcitonina circulante, que é acompanhada por um estado de hipercalcemia crônica.

Os receptores para calcitonina, encontrados principalmente nas células ósseas e renais, pertencem à família dos receptores de serpentina ligados à proteína G. A ligação da calcitonina ao seu receptor promove ativação das proteínas quinases A e C.

LEITURA ADICIONAL

1. Baxter JD, Melmed S, New MI (eds.). *Genetics in Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
2. Greenspan FS, Gardner DG (eds.). *Basic & Clinical Endocrinology*. 6th ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001.
3. Griffin JE, Ojeda SR (eds.). *Textbook of Endocrine Physiology*. 5th ed. Oxford University Press, 2004.
4. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams' Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Saunders-Elsevier Science, 2003.
5. Nussey SS, Whitehead AS. *Endocrinology: An Integrated Approach*. Oxford: BIOS Scientific Publishers, 2001.

PÂNCREAS ENDÓCRINO

Angelo Rafael Carpinelli

Ilhotas pancreáticas**A insulina**

Síntese

Secreção

Regulação da secreção

Efeitos da insulina

Efeitos sobre o transporte de glicose

Efeitos hepáticos

Efeitos nas células musculares

Efeitos nas células adiposas

Efeitos no crescimento e desenvolvimento

Mecanismo de ação da insulina**Deficiência insulínica**

Alterações do metabolismo dos carboidratos

Alterações do metabolismo dos lipídeos

Alterações do metabolismo das proteínas

Hiperinsulinemia**O glucagon**

Síntese

Efeitos

Mecanismo de ação

Somatostatina**Poli-peptídeo pancreático**

β , produtoras e secretoras de insulina, ocupam a parte central, formando o núcleo da ilhota e perfazendo 60% do número total de células. Já nos suínos, primatas e humanos, as células B estão dispostas de maneira aleatória. As células **D** ou δ , produtoras de somatostatina, somam aproximadamente 10% das células da ilhota, localizadas mais na periferia e junto aos capilares. Células **F** ou **PP** produtoras do polipeptídeo pancreático ocupam em torno de 5% da massa celular e com a mesma distribuição das células D. No ser humano, encontramos no pâncreas 1-2 milhões de ilhotas dispersas pelo tecido acinar, perfazendo em torno de 2% do peso total do órgão. A irrigação das ilhotas é centrífuga, sendo as células B as primeiras a receberem sangue arterializado que se difunde para a periferia da ilhota. As ilhotas pancreáticas são ricamente inervadas por fibras provindas do sistema nervoso simpático e parassimpático. A noradrenalina, a acetilcolina, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), a galanina e o ácido gama-aminobutírico (GABA) já foram identificados como mediadores químicos que regulam a secreção de insulina.

No pâncreas fetal humano as ilhotas correspondem a aproximadamente 10% da massa total do órgão, enquanto no adulto esse valor cai para apenas 1 a 2%.

As células das ilhotas, no ser humano, são capazes de se duplicar e aumentar a massa de tecido endócrino até por volta da maturidade, quando então a atividade mitótica cai a valores muito baixos.

ILHOTAS PANCREÁTICAS

Em 1869, Paul Langerhans descreveu, pela primeira vez, aglomerados de células formando estruturas arredondadas ou ovóides, dispersas entre os ácinos que constituem o tecido pancreático exócrino, as quais passaram para a literatura com o nome de **ilhotas de Langerhans** ou simplesmente **ilhotas pancreáticas** (Figura 53.1). Posteriormente, verificou-se que essas estruturas eram formadas por vários tipos de células: as células **A** ou α , dispostas mais na periferia das ilhotas, formando uma carapaça e perfazendo um total aproximado de 25% das células da ilhota. São responsáveis pela síntese e secreção de glucagon na maioria das espécies animais. As células **B** ou

A INSULINA**Síntese**

A **insulina humana** é um hormônio peptídico com peso molecular de 5,808 kDa e constituído por duas cadeias de resíduos de aminoácidos. A cadeia α contém 21 resíduos de aminoácidos e é interligada à cadeia β que contém 30 resíduos de aminoácidos por duas pontes dissulfeto entre resíduos de cisteína. Uma terceira ponte de dissulfeto liga outros dois resíduos de cisteína pertencentes à própria cadeia α . A insulina é expressa por um gene localizado no braço curto do cromossoma 11 das células B das ilhotas pancreáticas.

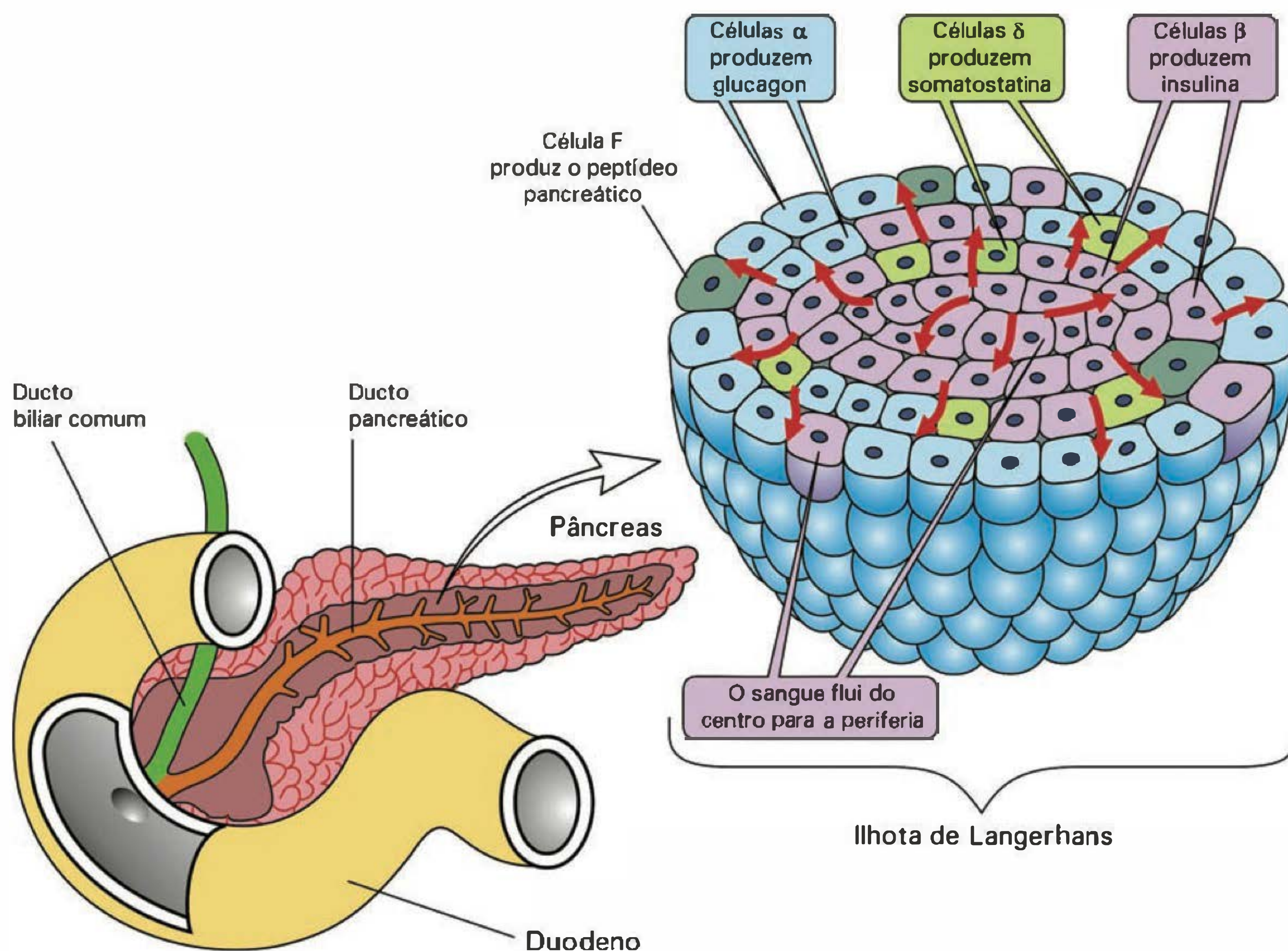


Fig. 53.1 Distribuição das diferentes células da ilhota. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 1067, fig. 50.1.)

A síntese de insulina inicia-se no retículo endoplasmático rugoso, formando inicialmente a **pré-pró-insulina**, que contém uma cadeia única de aminoácidos e, após perder o peptídeo sinal contendo 23 resíduos de aminoácidos, dá origem à **pró-insulina**, constituída por 86 resíduos de aminoácidos, dispostos inicialmente em cadeia única. Durante o transporte dessas moléculas através do complexo de Golgi, para serem empacotadas na forma de grânulos, a pró-insulina dá origem à insulina e ao peptídeo conector (peptídeo C) que conectava as agora formadas cadeias α e β (Figura 53.2). Nos grânulos prontos para a secreção, as moléculas de insulina, que facilmente se agregam, formam um complexo com zinco que, à microscopia eletrônica, aparece como formações densas na região central do grânulo. Como ocorre com outros hormônios peptídicos, a insulina permanece armazenada até que um estímulo deflagre a exocitose dos grânulos.

Secreção

O mecanismo de secreção de insulina pelas células B está resumido na Figura 53.3. O estímulo mais importante para a secreção de insulina, pelas células B, é o aumento da concentração de glicose no sangue. A glicose é transportada através da membrana das células B pelo transportador GLUT2 que possui baixa afinidade pela glicose, K_m entre 15 e 20 mM, e grande capacidade de transporte. Uma vez no interior das células B, a glicose é rapidamente metabolizada, dando origem à glicose-6-fosfato pela ação da

hexoquinase e glicoquinase. Esta última é a mais importante por possuir alto K_m , sendo o fator limitante para a metabolização da glicose. A glicoquinase, por possuir baixa afinidade mas alta especificidade pela molécula de glicose, funciona como um “sensor” da concentração de glicose nas células B, regulando a secreção de insulina de acordo com a demanda. Mutações dessa enzima, que alteram a sua eficiência, levam ao quadro do chamado diabetes tipo II (veja adiante). A metabolização da glicose-6-fosfato leva à formação de ATP e aumenta a relação ATP/ADP, o que promove o fechamento de canais de potássio ATP-dependentes (K_{ATP}). Esses canais são proteínas de alto peso molecular, localizados na membrana plasmática, que permitem a livre movimentação de K^+ através da membrana celular quando a relação ATP/ADP é baixa, mantendo um potencial de membrana em torno de -70 mV. A ligação do ATP a subunidades específicas desses canais promove o seu fechamento com conseqüente retenção de K^+ no interior das células e despolarização parcial da membrana. A despolarização da membrana ativa canais de cálcio sensíveis à voltagem (CCSV), que se abrem permitindo a entrada de Ca^{2+} a favor de seu gradiente eletroquímico, desencadeando um potencial de ação. Ocorre acúmulo rápido de cálcio próximo à face interna da membrana. Como acontece em outros tecidos, as células B expressam a adenilato ciclase (AC), a fosfolipase C (PLC), a fosfolipase A_2 (PLA₂) e a fosfolipase D (PLD), enzimas ancoradas à membrana que são ativadas por estímulos via receptores acoplados

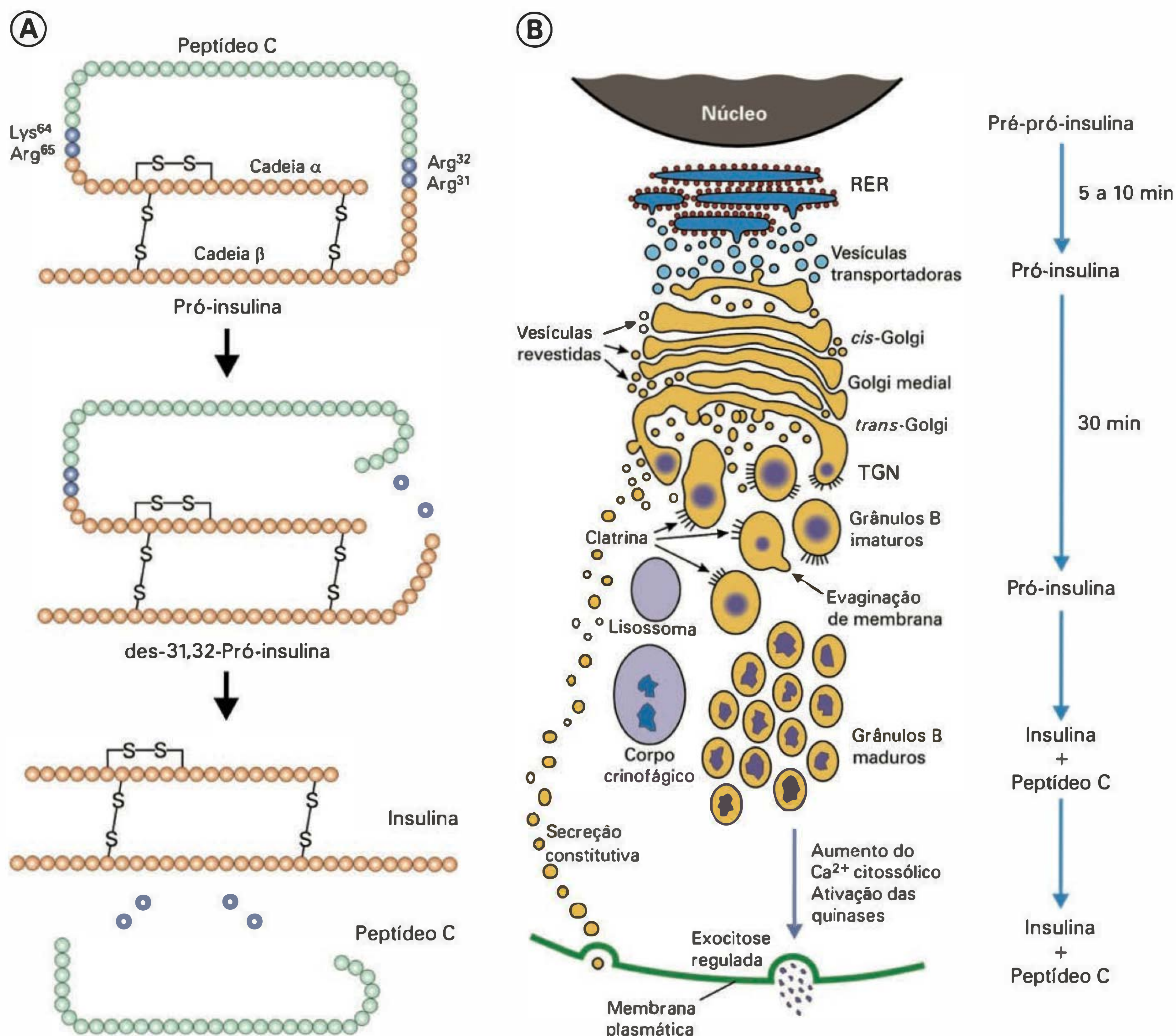


Fig. 53.2 (A) sequência da conversão da pró-insulina humana que ocorre durante o processo de maturação dos grânulos. (B) Esquema da formação, transporte e exocitose dos grânulos de insulina. RER = retículo endoplasmático rugoso.

às proteínas G e pelo aumento da concentração do Ca^{2+} citossólico. Assim, o acúmulo de Ca^{2+} nas proximidades da face citoplasmática da membrana contribui para a ativação dessas enzimas levando à formação de mensageiros citoplasmáticos, como por exemplo o AMPc. A AC promove a formação do AMPc que ativa a proteína quinase A (PKA). A PLC, atuando sobre componentes do ciclo dos fosfatidilinosídeos, induz a formação de inositol-1,4,5-trisfosfato (IP_3) e triacilglicerol (DAG). Este último, por sua vez, ativa a proteína quinase C (PKC). A PLA_2 leva à formação de ácido araquidônico, que dá origem às prostaglandinas e aos leucotrienos, enquanto a PLD leva à formação do ácido fosfatídico que, por apresentar atividade ionófora, permite a entrada de Ca^{2+} pela membrana. A PKA e a PKC

aumentam o número e a responsividade dos CCSV, intensificando a entrada de Ca^{2+} a partir do meio extracelular. O IP_3 induz a abertura dos canais de Ca^{2+} do RE, levando à liberação do estoque de Ca^{2+} dessa organela com consequente aumento, ainda maior, da concentração citossólica de Ca^{2+} . Esse aumento, por sua vez, intensifica a ligação do Ca^{2+} a sítios específicos da calmodulina (uma proteína citoplasmática que contém quatro sítios de ligações para Ca^{2+} — CaM), formando a Ca^{2+} -CaM, que ativa uma proteína quinase dependente de calmodulina (PK dependente de CaM). A PK dependente de CaM, a PKC e a PKA induzem fosforilação e ativação de proteínas componentes do citoesqueleto que participam da exocitose dos grânulos de insulina.

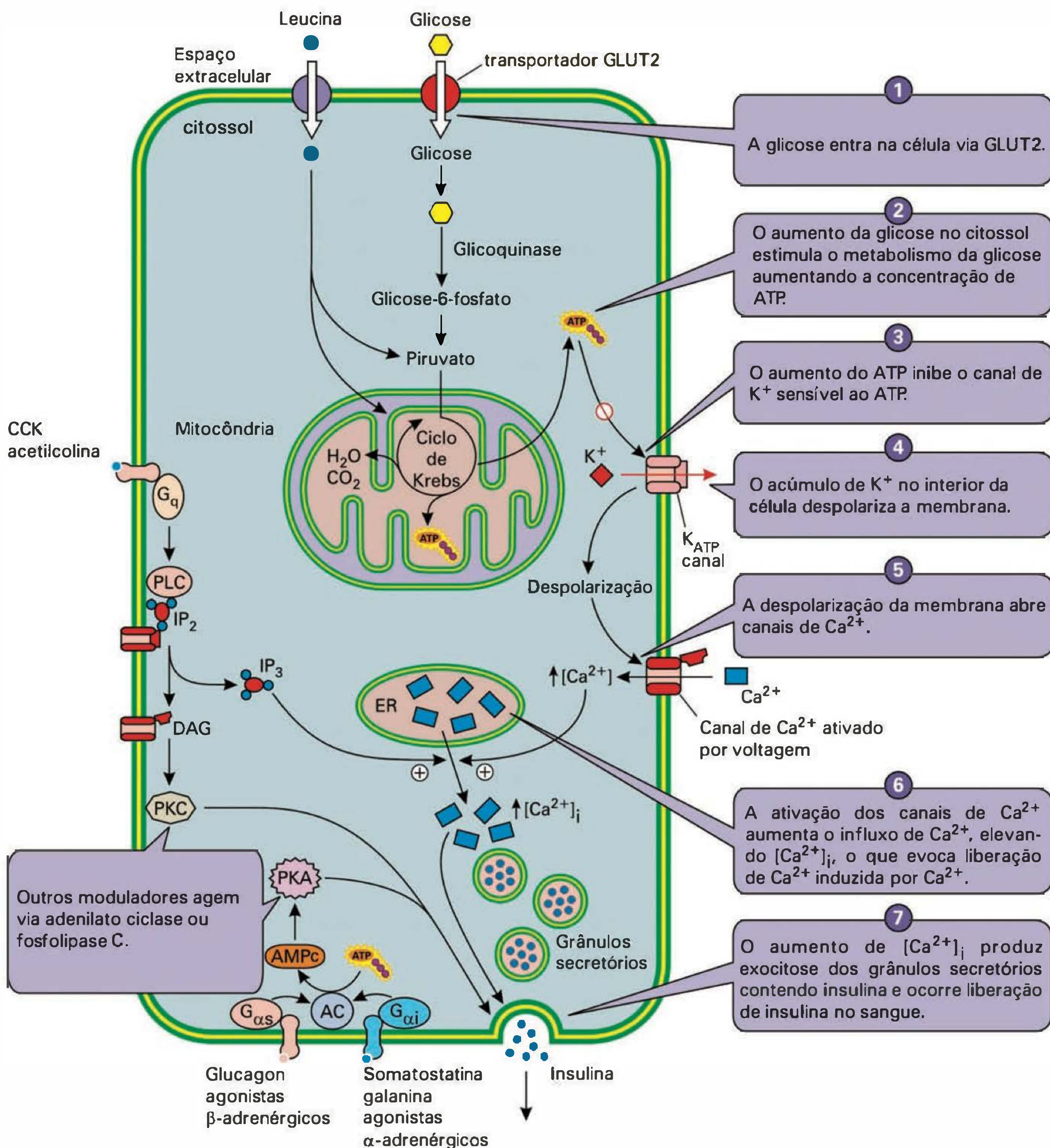


Fig. 53.3 Esquema representativo dos fenômenos bioquímicos envolvidos no processo de secreção de insulina na célula β pancreática. AC = adenilato ciclase; CCK = colecistocinina; DAG = diacilglicerol; G_q = proteína G_q ; $G_{\alpha i}$ = proteína G inibitória; $G_{\alpha s}$ = proteína G estimulatória; IP_3 = inositol trisfosfato; PKA = proteína quinase A; PKC = proteína quinase C; PLC = fosfolipase C. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 1072, fig. 50.4.)

É importante destacar que, embora todas as substâncias citadas sejam de grande importância para o mecanismo de secreção de insulina, elas são apenas coadjuvantes ao aumento da concentração de Ca^{2+} no citossol, que é o fenômeno fundamental para a indução da ativação das proteínas do citoesqueleto envolvidas no mecanismo de exocitose.

Outros fatores modulam a secreção de insulina, interferindo nos mecanismos induzidos pelo aumento da glicemia. Entre eles, metabólitos como aminoácidos (glutamina, leucina) e ácidos graxos (palmitato, oleato), vários hormônios e o sistema nervoso autônomo.

Os **aminoácidos** são importantes para o processo de secreção de insulina pelas células B e, na maioria das vezes, aumentam a secreção do hormônio. Este efeito ocorre como resultado da metabolização e/ou ativação de vias metabólicas que levam ao aumento da relação ATP/ADP, como descrito anteriormente.

A maioria dos **ácidos graxos** são potencializadores da secreção de insulina. Esse efeito, no entanto, é nítido após exposição aguda de ilhotas isoladas a esses metabólitos desde que haja glicose no meio. Após algumas horas, os ácidos graxos passam a ser tóxicos, diminuindo a resposta secretória das ilhotas, levando ao que se conhece como lipotoxicidade.

O sistema nervoso autônomo apresenta papel importante na regulação da secreção de insulina. A **acetilcolina**, secretada pela estimulação parassimpática, age nos receptores Gs ativando a PLC e, como descrito anteriormente, culmina com o aumento do IP_3 e da PKC, facilitando ou potencializando o desencadeamento do processo secretório de insulina, dependendo da concentração de glicose presente no meio.

A **adrenalina** circulante e a **noradrenalina** secretada pelas terminações nervosas adrenérgicas inibem a secreção de insulina por ativarem uma proteína Gi que inibe a AC com conseqüente diminuição do AMPc e da atividade da PKA. Há evidências de que essa mesma proteína Gi diminua a ativação dos CCSV.

A insulina secretada pelas células B das ilhotas pancreáticas passa, através da circulação êntero-hepática, diretamente para o fígado, onde mais de 50% do total secretado é degradado por insulinasas específicas. Os rins degradam em torno de 40% da quantidade total de insulina que atinge o órgão numa primeira circulação. A insulina circulante normalmente não se liga a outras substâncias, permanecendo na forma livre com meia-vida em torno de 5 minutos.

Regulação da secreção

Como já foi descrito, a concentração plasmática de glicose é o parâmetro modulador fundamental da secreção de insulina. De forma bastante resumida, podemos dizer que o aumento da glicemia causa aumento da secreção de insulina, que age em diferentes tecidos do organismo. A insulina aumenta a captação de glicose pelas células hepáticas, musculares e adipócitos, diminuindo a glicemia. Com a diminuição da glicemia desaparece o estímulo secretório e, conseqüentemente, diminui a secreção de insulina. Estabelece-se assim um mecanismo regulador importantíssimo da glicemia, fundamental para a homeostasia.

O teste de tolerância à glicose (GTT) ilustra de maneira prática e clara o mecanismo descrito (Figura 53.4). Para a execução do GTT, impõe-se ao paciente um jejum de 12 horas, ao final do qual o paciente ingere uma carga de glicose em dose padrão proporcional ao peso corpóreo. Ao mesmo tempo, obtém-se uma amostra de soro para determinação da glicemia (chamada glicemia basal). A seguir são coletadas amostras sucessivas de sangue a cada 30 minutos para a determinação da glicemia. Dessa forma obtém-se, ao longo do tempo, uma curva da variação da glicemia, como mostra a Figura 53.4.

O sistema nervoso autônomo modula ativamente a secreção da insulina. Podemos tomar como exemplo a chamada fase cefálica da secreção de insulina, que ocorre antes do início de uma alimentação. O aroma de um determinado alimento provoca um reflexo condicionado que determina estimulação vagal intensa. A acetilcolina secretada pelas terminações nervosas parassimpáticas nas ilhotas induz, como já descrito anteriormente, a ativação de PKA que, neste caso “sensibiliza” as células B para uma resposta secretória mais eficiente quando do aumento da concentração de nutrientes-secretagogos provenientes da alimentação. Outro exemplo importante é a estimulação adrenérgica que ocorre em estados de alerta: neste caso a noradrenalina secretada pelos nervos simpáticos e pela medula da adrenal age nas células B, causando inibição da secreção de insulina, propiciando assim aumento da concentração de glicose plasmática, necessária para a reação do indivíduo envolvendo maior atividade muscular e nervosa.

Vários hormônios participam da modulação da secreção de insulina, alguns de maneira direta, agindo nas células

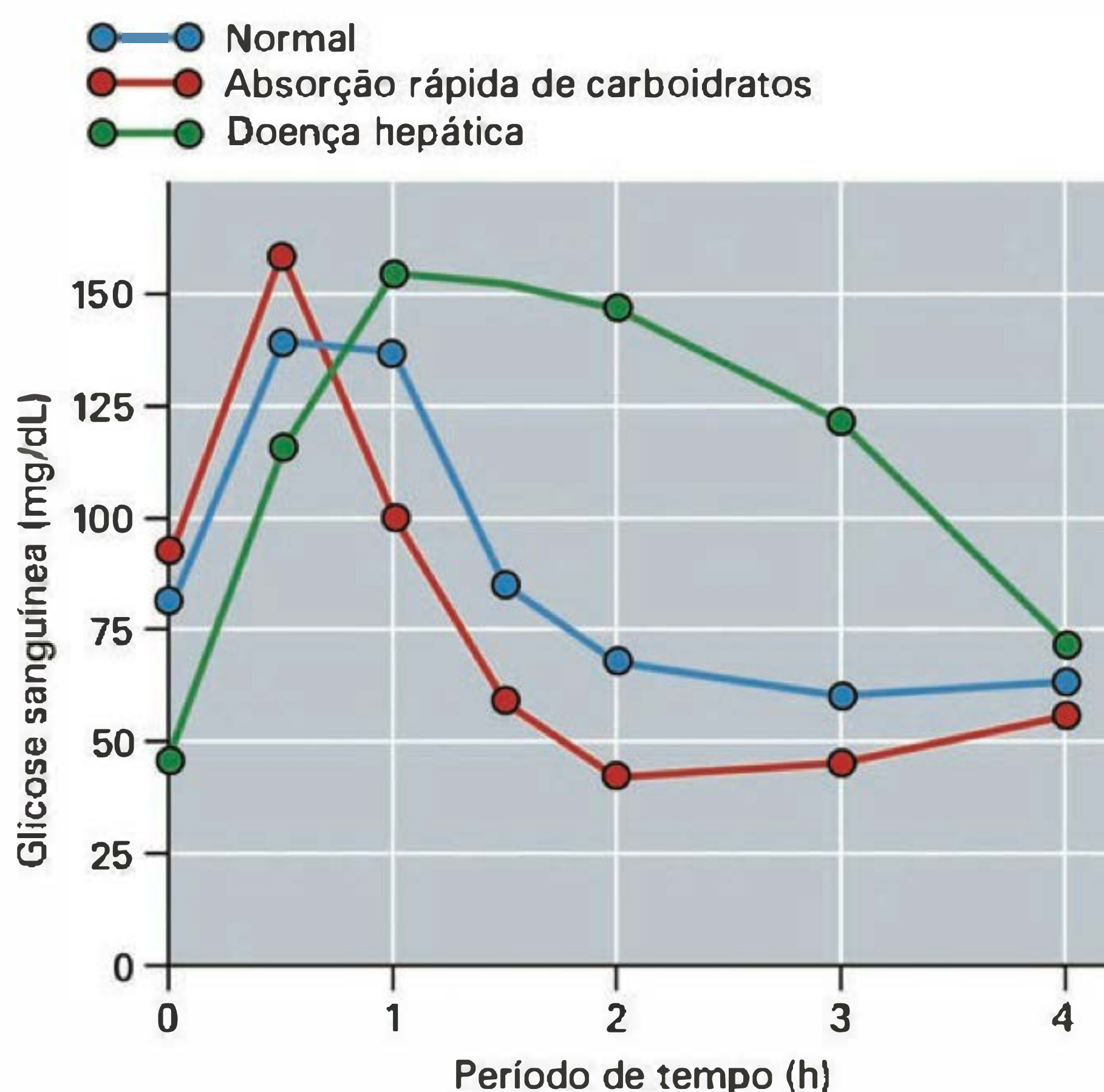


Fig. 53.4 Curvas típicas do teste de tolerância à glicose (GTT) em indivíduos normais, com absorção intestinal rápida do açúcar e na doença hepática.

Tabela 53.1 Substâncias reguladoras da secreção de insulina

Estimuladores	Inibidores
Glicose	Somatostatina
Manose	Agonistas α-adrenérgicos
Aminoácidos (leucina, arginina, alanina, outros)	Insulina
Hormônios gastrintestinais (CCK, gastrina, secretina)	Diazoxida
β-cetoácidos	Galanina
Glucagon	Diuréticos tiazídicos
Agonistas β-adrenérgicos	
Acetilcolina	

las B como o glucagon e a somatostatina (secretados pela própria ilhota). Outros, como o cortisol e o GH, agem inibindo a ação indutora da insulina sobre o transporte de glicose para os tecidos. Esta ação, que também é chamada de **aumento da resistência periférica à insulina**, eleva a concentração da glicose circulante, o que resulta em secreção mais intensa de insulina.

Os hormônios gastrintestinais como GLP-1, secretina, colecistoquinina, gastrina e GIP estimulam a secreção de insulina e são os responsáveis pelo maior aumento da secreção desta logo após a ingestão do alimento, antes mesmo de sua absorção (Tabela 53.1).

EFEITOS DA INSULINA

A insulina é o único hormônio hipoglicemiante (diminui a concentração de glicose plasmática) produzido pelo organismo, além de possuir importante ação hipolipemiante (diminui lipídeos plasmáticos) e ter papel fundamental no

crescimento e desenvolvimento do organismo. Esses efeitos resultam das ações anabólicas da insulina. As vias anabólicas levam a síntese e acúmulo de metabólitos complexos como glicogênio e triacilgliceróis. Este hormônio aumenta o transporte de glicose e aminoácidos para as células da maioria dos tecidos, levando ao armazenamento dos mesmos na forma de compostos complexos.

Efeitos sobre o transporte de glicose

O transporte de glicose através da membrana plasmática é mediado pelos chamados GLUT (*glucose transporters*), proteínas transportadoras de glicose cujas especificações dos mais conhecidos atualmente estão resumidas na Tabela 53.2.

De modo geral, os GLUT são proteínas formadas por 12 domínios hidrofóbicos transmembrânicos (Figura 53.5)

Tabela 53.2 Transportadores de glicose encontrados em células de mamíferos

	Km (mM)	Locais onde são expressos
GLUT1	1-2	Placenta
GLUT2	12-20	Células B pancreáticas, fígado, intestinos e rins
GLUT3	< 1	Placenta, cérebro e rins
GLUT4	5	Músculo esquelético e tecido adiposo
GLUT5	1-2	Transporte de frutose no jejuno e esperma
GLUT6	-	Pseudogene
GLUT7	-	Transporte de glicose-6-fosfato no RE no fígado e outros tecidos

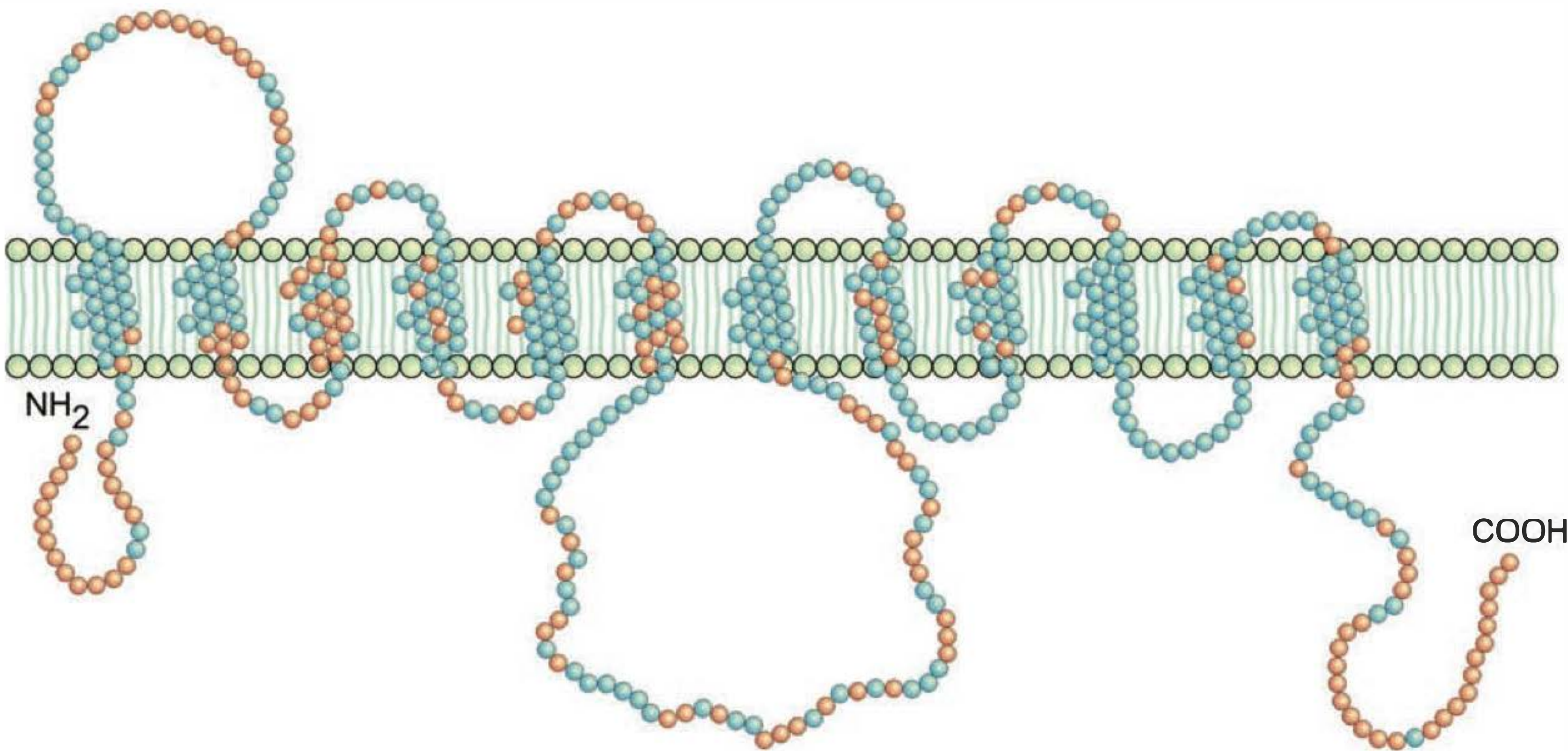


Fig. 53.5 Esquema representativo da molécula de um transportador de glicose (GLUT) com seus 12 domínios transmembrana.

e podem estar localizados predominantemente na membrana das células, como é o caso do GLUT2, ou estocados na membrana de vesículas citoplasmáticas, como é o caso do GLUT4.

O GLUT2, expresso principalmente nas células hepáticas, renais e nas células B pancreáticas, não é ativado diretamente pela insulina. O aumento da captação celular de glicose induzido pela insulina nos tecidos que expressam esse transportador é devido ao aumento da atividade das enzimas glicolíticas induzidas pela insulina, principalmente a glicoquinase. O aumento do metabolismo da glicose provocando diminuição da concentração da mesma no citossol aumenta o gradiente químico para a entrada de glicose na célula, através do GLUT2. Já o GLUT4, expresso principalmente no tecido adiposo e nas células musculares, agrega à membrana plasmática devido à translocação provocada pela insulina das vesículas citossólicas que contêm esses transportadores (Figura 53.6).

Assim, faz-se necessária a ativação de sinalizadores citossólicos pelo receptor de insulina para que haja a translocação e a ativação desses transportadores, ocorrendo, então, o aumento do transporte de glicose.

Efeitos hepáticos

A insulina, por ativação da **glicogênio sintase** e inibição da **glicogênio fosforilase a**, aumenta a produção hepática de glicogênio a partir da glicose. A ativação da **glicoquinase**, **fosfofrutoquinase**, **piruvatoquinase** e **piruvato-desidrogenase** provocada pela insulina leva ao aumento da glicólise e formação de ATP. Já o aumento da síntese de ácidos graxos a partir de glicose, induzida pela insu-

lina, é causada por ativação da **ATP-citratoliase** e **acetil-CoA-carboxilase** e o complexo sintase de ácidos graxos (Figura 53.7).

O somatório desses efeitos acaba por provocar diminuição da concentração citossólica de glicose, dando origem ao aumento da captação celular desse carboidrato a favor de um gradiente de concentração (o transportador de glicose dos hepatócitos é o GLUT2 que independe da ação da insulina). Por outro lado, a insulina age nos hepatócitos inibindo a gliconeogênese (formação de glicose a partir de aminoácidos e intermediários da via glicolítica) por inibição da **fosfoenolpiruvato-carboxi-quinase** e **glicose-6-fosfatase**. Em relação ao metabolismo protéico, a insulina facilita a captação de aminoácidos e a síntese protéica pelos hepatócitos.

O fígado funciona como um regulador da concentração plasmática de glicose ("glicostato") para o organismo, sendo o órgão mais importante para a manutenção da glicemia. Assim, sob a ação da insulina, o fígado retira glicose da circulação e, na ausência da mesma (e sob a ação de outros hormônios como glucagon, adrenalina e cortisol), produz e libera glicose para a circulação.

Efeitos nas células musculares

A insulina aumenta a captação de glicose pelas células musculares por recrutamento de transportadores GLUT4 e, da mesma forma que nos hepatócitos, ativa as vias metabólicas que levam à formação de glicogênio. O transporte de aminoácidos e a síntese protéica também são ativados pela insulina no músculo esquelético. A Figura 53.8 resume as principais ações da insulina sobre as células musculares.

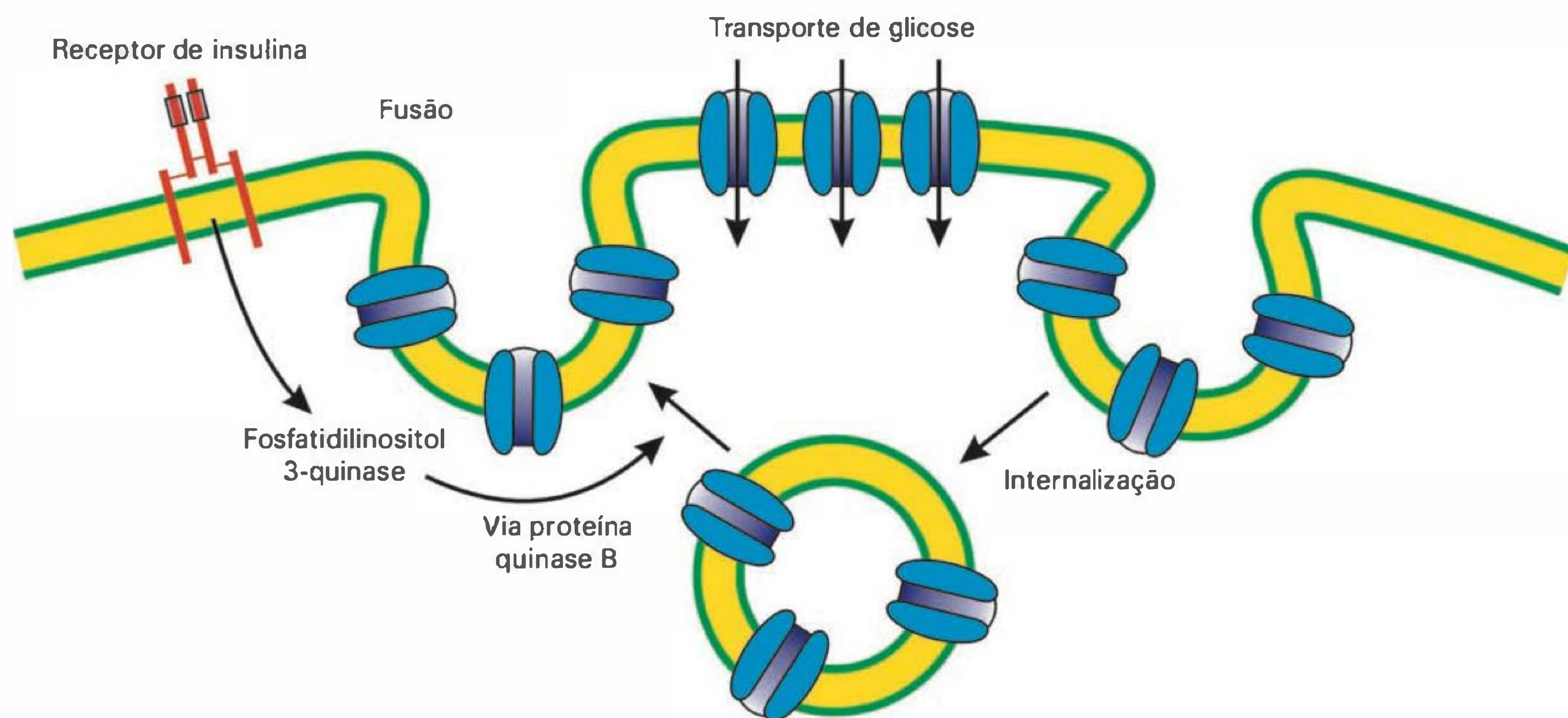


Fig. 53.6 Esquema mostrando a ativação do receptor de insulina, levando à translocação do GLUT4 pelos endossomas até a membrana plasmática.

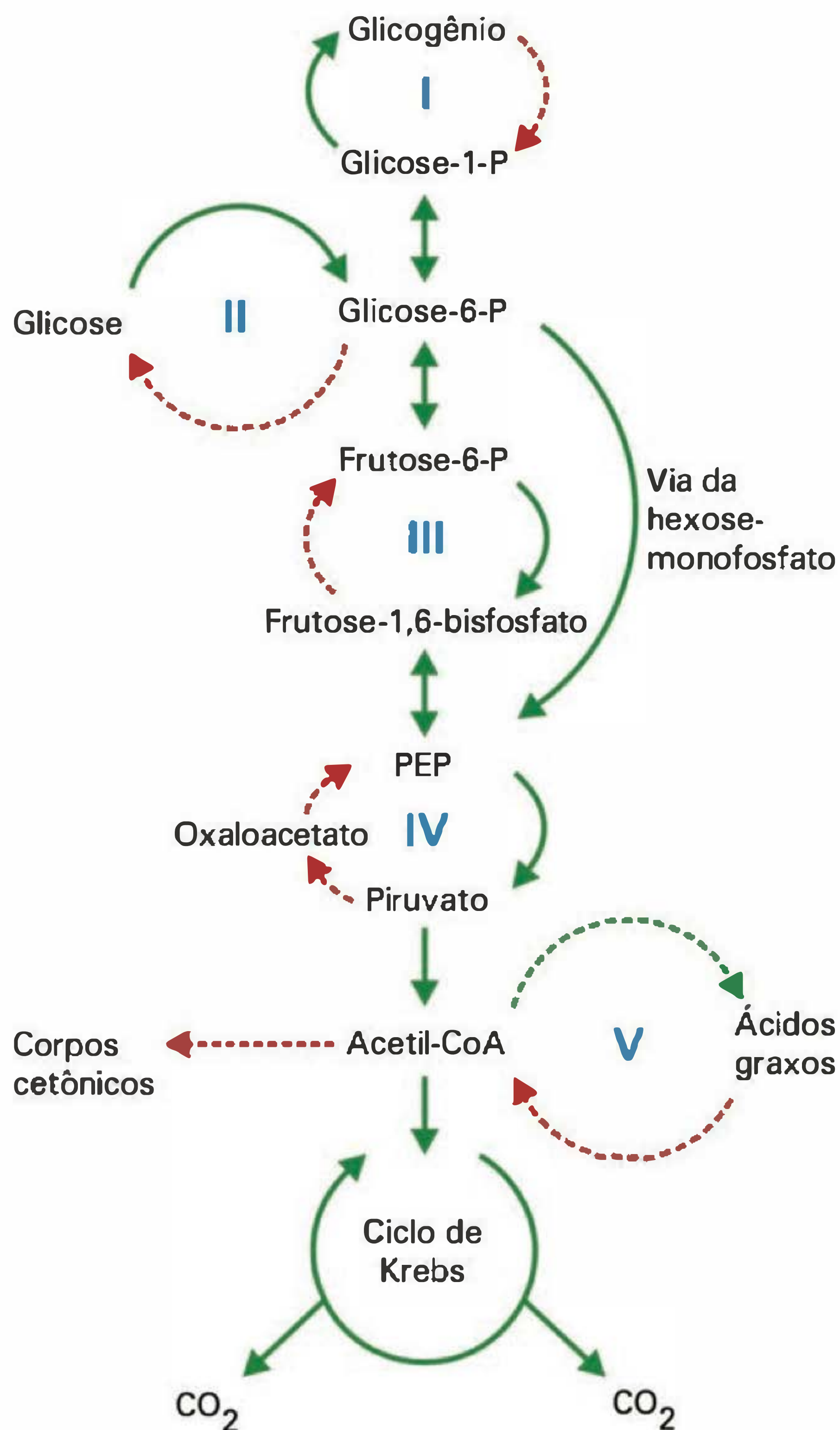


Fig. 53.7 Efeito da insulina sobre o metabolismo hepático da glicose. As setas cheias indicam os efeitos induzidos pela insulina e as pontilhadas, os efeitos inibidos.

Efeitos nas células adiposas

Como representado na Figura 53.9, da mesma forma que nas células musculares, a insulina aumenta a captação de glicose pelos adipócitos por recrutamento de transportadores GLUT4. A glicose, sendo metabolizada na via glicolítica, fornece glicerofosfato para a síntese de triacilglicerol, aumentando a deposição de lipídeos nas células adiposas. Ao mesmo tempo, a insulina inibe a lipase tecidual sensível a hormônios (LTHS), que é a enzima responsável pela metabolização dos triacilgliceróis, dando origem a glicerol e ácidos graxos. Além de inibir a degradação dos triacilgliceróis e aumentar o fornecimento de glicerofosfato para a síntese dos mesmos, a insulina ativa uma lipase de lipo-proteína localizada no endotélio dos capilares do tecido adiposo, aumentando a oferta de ácidos graxos para os adipócitos. Ao mesmo tempo aumenta a síntese *de novo* de ácidos graxos a partir da glicose.

Efeitos no crescimento e desenvolvimento

Devido aos seus efeitos sobre a síntese de proteínas, a insulina é de fundamental importância para a manutenção do crescimento e do desenvolvimento do organismo. Crianças diabéticas, com reposição deficiente de insulina, apresentam importante retardo do crescimento.

MECANISMO DE AÇÃO DA INSULINA

Sendo a insulina um hormônio de natureza protéica, age em receptor localizado na membrana plasmática das células-alvo, dando início a um sinal que é transmitido para o citossol por uma sequência de reações.

O **receptor de insulina** (IR) é uma proteína heterotetramérica formada por duas subunidades α extracelulares dispostas simetricamente que se ligam, cada uma delas, por ponte de dissulfeto, a uma subunidade β , transmembrânica, com domínio intracelular, que possui atividade tirosina quinase (Figura 53.10).

A ligação de duas moléculas de insulina às subunidades α leva à alteração conformacional da subunidade β , causando a fosforilação desta em alguns de seus resíduos de tirosina. Essa chamada **autofosforilação** faz com que a cadeia β passe a ter atividade tirosina quinase e fosforile a tirosina de substratos protéicos, os chamados substratos do receptor de insulina (IRS). Dentre os IRS identificados, o IRS-1 e o IRS-2 são os mais expressos nos tecidos dos mamíferos. Como esquematizado na Figura 53.11, a fosforilação do IRS-1 propicia a ativação de outros intermediários da via de sinalização da insulina, desencadeando as várias ações do hormônio.

Deficiência insulínica

A deficiência insulínica leva ao quadro bem conhecido de diabetes melito ou simplesmente diabetes. Basicamente o diabetes pode ser classificado em diabetes tipo I (insulino-dependente ou juvenil) e tipo II (não-insulino-dependente ou do adulto). O primeiro tipo resulta da destruição auto-imune das células B pancreáticas, na maioria das vezes durante a infância ou adolescência. Nesse caso, não se detecta insulina no plasma do paciente e o indivíduo é totalmente dependente da insulina exógena. Já no diabetes tipo II, que tem seu início em indivíduos adultos, as células B não apresentam resposta satisfatória ao aumento da glicemia, porém respondem às substâncias insulino-secretoras como as sulfonilurías, que provocam o fechamento dos canais de K^+ dependentes de ATP. O diabetes leva, na maioria dos tecidos, a alterações importantes do metabolismo dos carboidratos (hiperglicemia, neoglicogênese hepática, glicosúria), dos lipídeos (hiperlipemia, aumento de corpos cetônicos no plasma, cetonúria, acidose metabólica), além de afetar a síntese protéica. Os vasos sanguíneos sofrem deposição de placas gordurosas, levando à chamada vasculopatia diabética, que causa irrigação deficiente dos tecidos, levando ao aparecimento de disfunções renais, lesões da retina, com conseqüente perda da visão, e má cicatrização de lesões, principalmente nas extremidades dos membros inferiores. É comum o aparecimento da neuropatia diabética que se caracteriza por alterações dos nervos periféricos, causando, entre outros problemas, diminuição da sensibilidade cutânea e disfunções eréteis no homem.

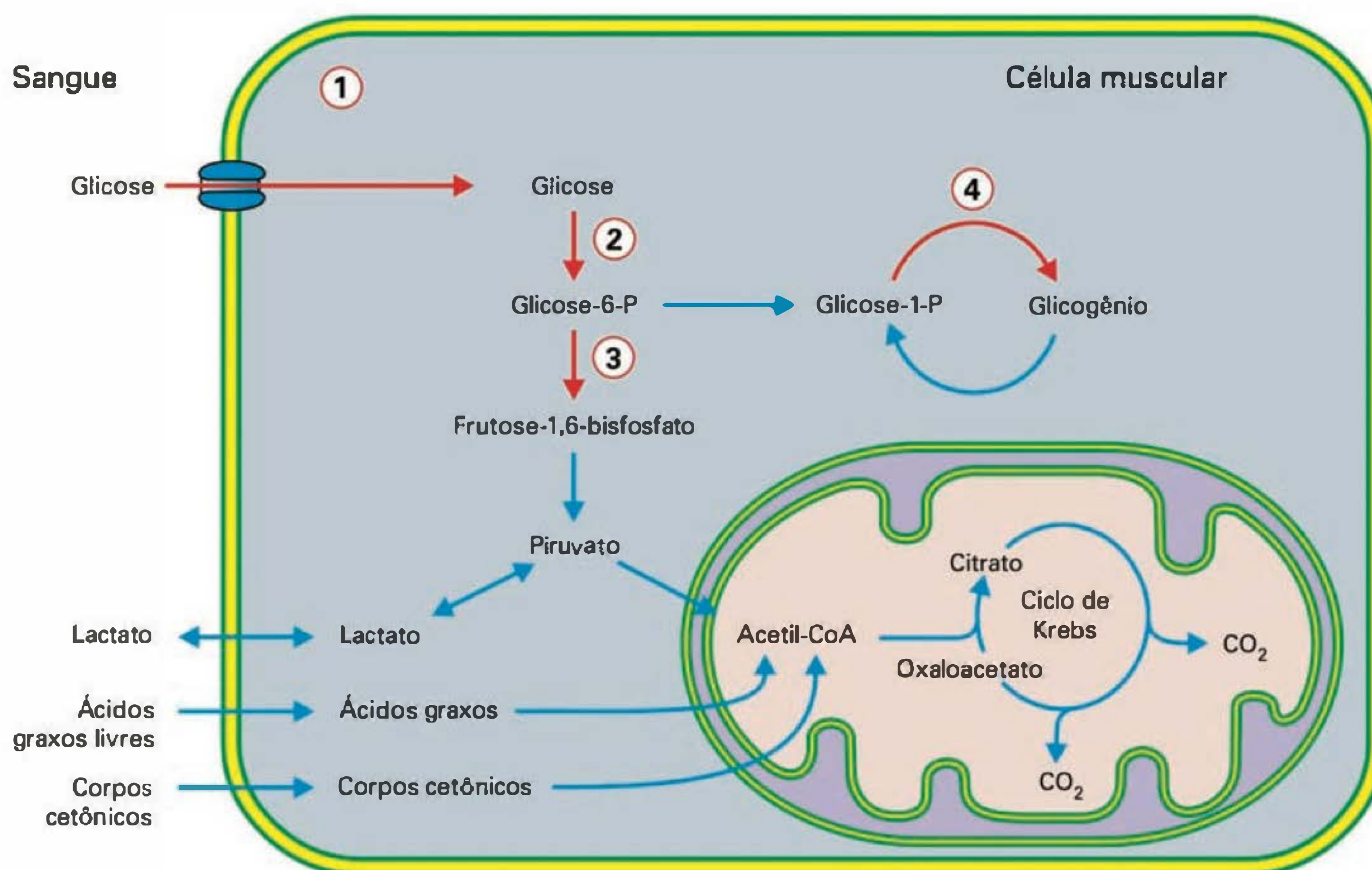


Fig. 53.8 Efeitos da insulina sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos nas células musculares. As setas vermelhas indicam as reações ativadas pelo hormônio: (1) transporte de glicose; (2) ativação da hexoquinase; (3) ativação da fosfofrutoquinase; (4) formação de glicogênio a partir de glicose.

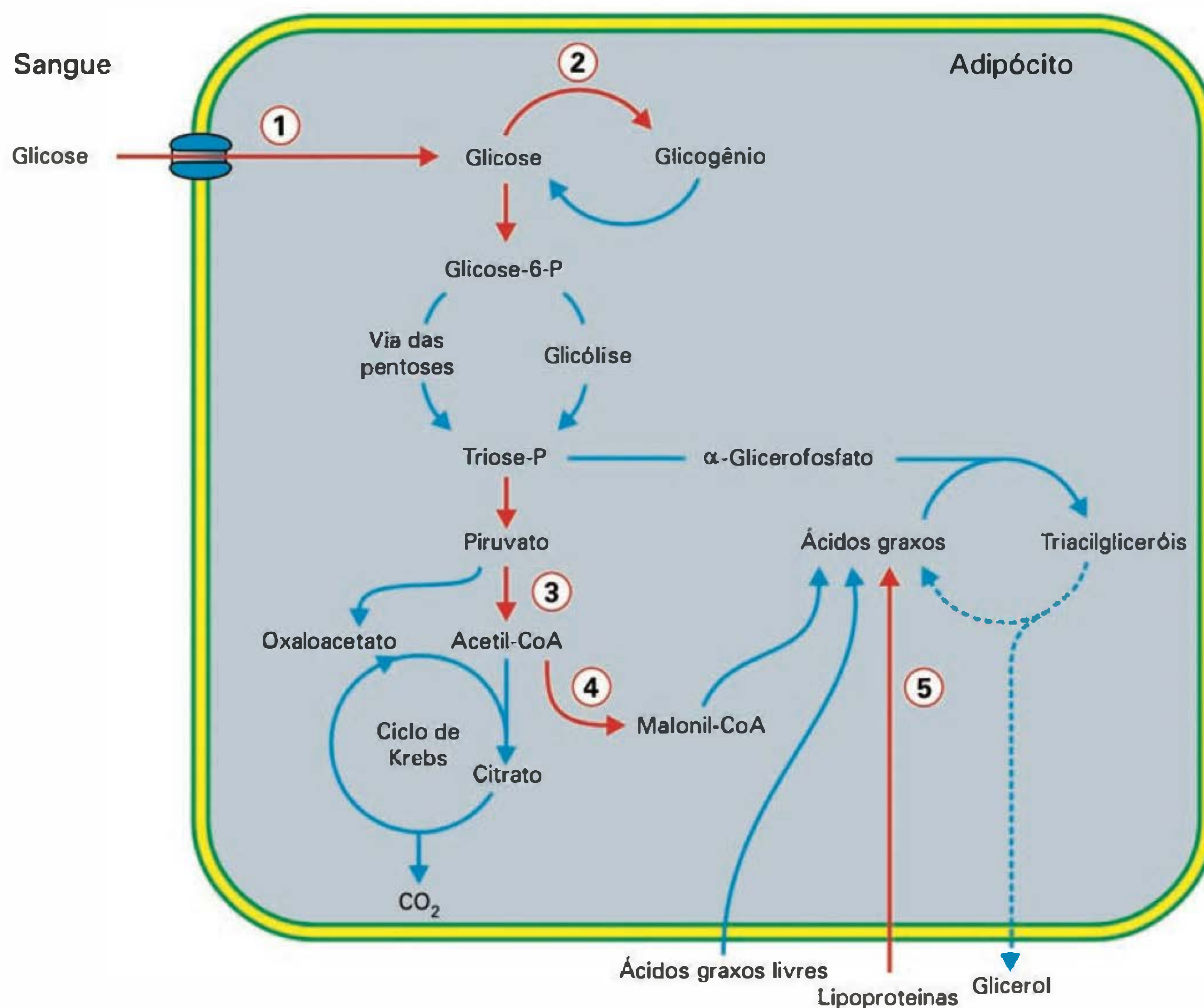


Fig. 53.9 Efeitos da insulina sobre o metabolismo dos carboidratos e lipídeos nas células adiposas. As setas vermelhas indicam as reações ativadas pelo hormônio: (1) aumento do transporte de glicose; (2) formação de glicogênio a partir de glicose; (3) transformação do piruvato em acetil-CoA; (4) aumento da transformação da acetil-CoA em malonil-CoA; (5) ativação da lipase de lipoproteína com maior captação de ácidos graxos das lipoproteínas.

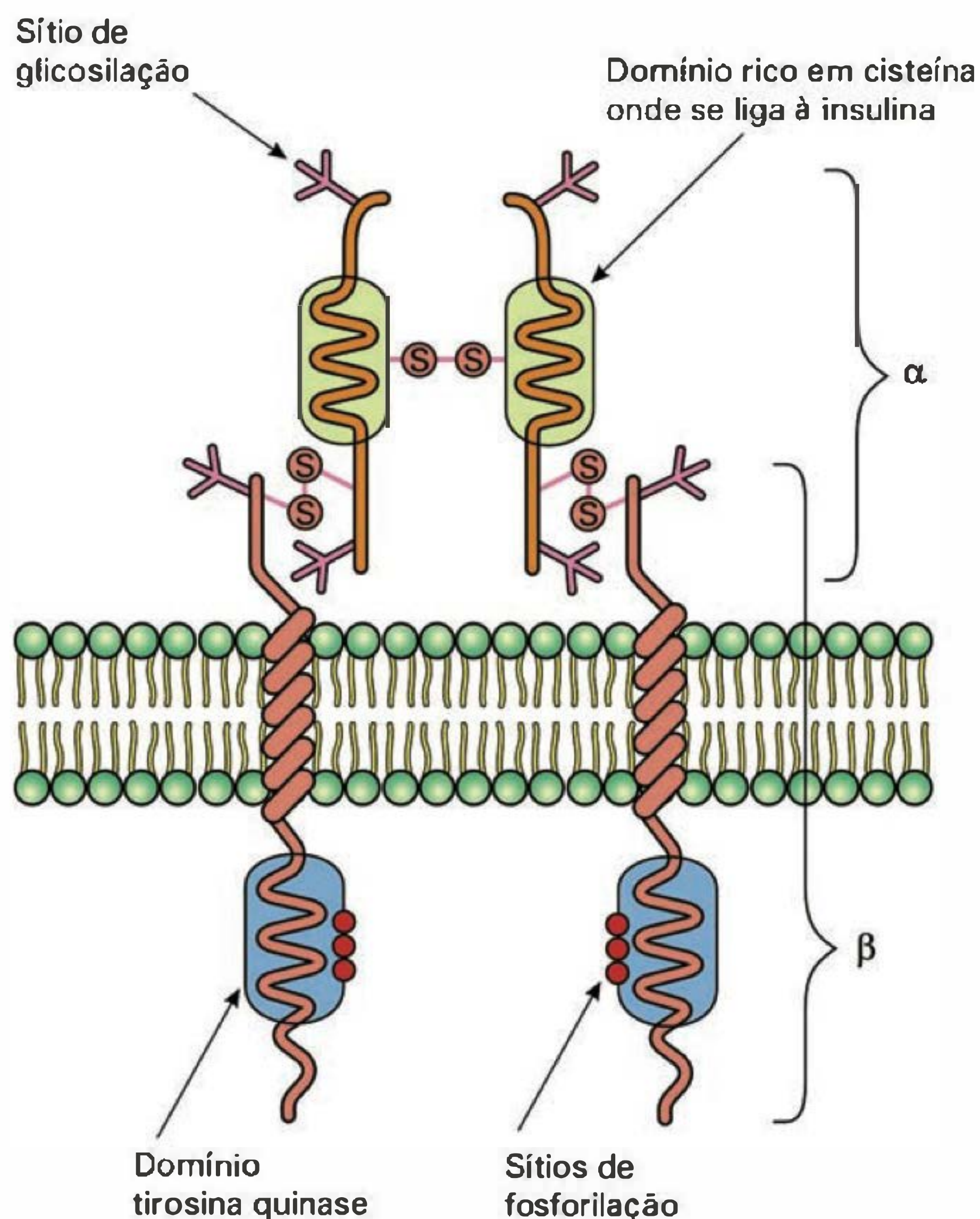


Fig. 53.10 Representação esquemática do receptor de insulina com as subunidades α extracelulares ligadas por pontes dissulfeto às subunidades β transmembrana. (Modificado de Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 1.^a Ed. 2003, Elsevier Science, p. 1073, fig. 50.5.)

Alterações do metabolismo dos carboidratos

A deficiência insulínica diminui drasticamente a captação de glicose pelos tecidos muscular e adiposo mas não pelo sistema nervoso, hemácias, coração, intestino, rins, útero e placenta. Como ilustrado na Figura 53.12, o fígado passa a liberar glicose, degradando o glicogênio, devido à ativação da via glicogenolítica que, em condições normais, é inibida pela insulina. Ocorre aumento da formação de glicose-6-fosfato que, por ação da glicose-6-fosfatase (enzima presente somente no fígado e nos rins), se transforma em glicose que é liberada para a circulação. A deficiência insulínica também provoca a ativação da via responsável pela gliconeogênese hepática, aumentando ainda mais a liberação de glicose.

Além desses efeitos hiperglicemiantes (aumento da glicose plasmática), a deficiência insulínica está associada à diminuição do transporte de glicose para os músculos e tecido adiposo, com conseqüente queda do conteúdo de glicogênio muscular.

Ao atingir valores acima de 180 mg/dL, a glicose não é mais totalmente reabsorvida pelos túbulos renais. A perda da glicose na urina (glicosúria) leva à poliúria (aumento do volume de água eliminado). A perda excessiva de água pela urina provoca desidratação e estimulação do centro da sede, com conseqüente aumento da ingestão de líquidos (polidipsia).

Alterações do metabolismo dos lipídeos

Na deficiência insulínica, ocorre diminuição da captação de glicose pelos adipócitos com menor formação de α -glicerofosfato pela via glicolítica, necessário para a síntese de triacilgliceróis. Além disso, a LTHS, sofrendo menor inibição pela insulina, aumenta a degradação de triacilgliceróis, com liberação de ácidos graxos livres, que não são reconvertidos a triacilgliceróis devido à escassez de α -glicerofosfato. Assim, os ácidos graxos passam para a circulação contribuindo para o aumento de lipídeos circulantes (hiperlipemia). A diminuição da lipogênese hepática e da atividade do ciclo dos ácidos tricarboxílicos, ambas reguladas pela insulina, leva ao acúmulo de acetil-CoA nos hepatócitos. Duas moléculas de acetil-CoA se condensam, dando origem a acetoacetil-CoA que, sob a ação de uma deacilase (que somente ocorre no fígado), produz acetoacetato (um β -cetoácido) que dá origem a β -hidroxibutirato e cetona. Essas substâncias, chamadas de **corpos cetônicos**, passam para a circulação levando à cetonemia (acúmulo de corpos cetônicos no sangue) e à cetonúria (corpos cetônicos na urina). Como os corpos cetônicos possuem caráter ácido (ácido acetoacético e ácido β -hidroxibutírico) dão lugar à acidose metabólica (cetoacidose diabética), que, por provocar depressão do sistema nervoso, pode induzir ao coma (coma diabético).

Alterações do metabolismo das proteínas

A diminuição da insulina circulante provoca queda do transporte de aminoácidos para os tecidos insulino-sensíveis, bem como da síntese protéica. Ocorre degradação acelerada de proteínas em praticamente todos os tecidos e, em especial, nos músculos esqueléticos, aumentando a liberação de aminoácidos para a circulação, os quais são utilizados como substratos para a gliconeogênese hepática.

Apesar da hiperglicemia característica do estado diabético, o centro da saciedade não é devidamente ativado em conseqüência da ação deficiente da insulina nessa área. Assim, o centro da fome não é inibido e o indivíduo diabético come em excesso (polifagia). Devido ao aumento do catabolismo tecidual, acumulam-se compostos energéticos (glicose, aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos) na circulação. Assim, apesar da alta ingestão alimentar, não há assimilação dos mesmos e ocorre emagrecimento. Dessa forma, sintomaticamente, o diabetes caracteriza-se inicialmente por polifagia associada ao emagrecimento e polidipsia associada à poliúria. Cronicamente, desenvolve-se dificuldade para a cicatrização de feridas, retinopatias e insuficiência renal devido à má irrigação tecidual, além de alterações sensoriais devido à neuropatia diabética.

HIPERINSULINEMIA

O excesso de insulina no sangue (hiperinsulinemia) aumenta o transporte de glicose para os tecidos, levando a um quadro de hipoglicemia (diminuição da concentração da glicose circulante) que se caracteriza por alterações neurológicas, as quais, dependendo da intensidade do quadro, variam desde um mal-estar, perda dos sentidos, até o chamado coma insulínico. Essas alterações são freqüentes em pacientes portadores de insulinoma (tumor de células B secretor de insulina) ou em diabéticos tratados com insulina exógena.

O GLUCAGON

O glucagon humano é um hormônio peptídico com peso molecular de 3,48 kDa (Figura 53.13), constituído por uma única cadeia de resíduos de 29 aminoácidos, produzido nas células A das ilhotas pancreáticas.

Síntese

A síntese do glucagon inicia-se no RER, onde forma-se inicialmente o **pré-pró-glucagon**, que dá origem ao **pró-glucagon**. Durante o transporte dessa molécula através do complexo de Golgi para ser empacotada na forma de grânulo, o pró-glucagon dá origem ao glucagon que permanece armazenado até que um estímulo deflagre a exocitose.

O principal estímulo regulador da secreção de glucagon é a glicemia. Ao contrário do que ocorre com a secreção de insulina, o aumento da concentração de glicose no sangue inibe a secreção do glucagon, que tem a sua inibição máxima quando os valores glicêmicos estão em torno de 200 mg/dL. Os valores mais elevados do glucagon ocorrem quando a glicemia está em torno de 50 mg/dL.

Outros fatores interferem na secreção de glucagon. Entre eles podemos citar o sistema nervoso autônomo, hormônios, ácidos graxos e aminoácidos que estão resumidos na Tabela 53.3.

Tabela 53.3 Substâncias reguladoras da secreção de glucagon

Estimuladores	Inibidores
Aminoácidos (alanina, serina, glicina, cisteína e treonina)	Glicose
CCK, gastrina	Somatostatina
Cortisol	Secretina
Estresses	Ácidos graxos (palmitato, estearato e oleato)
Agonistas β-adrenérgicos	Insulina
Acetilcolina	Agonistas α-adrenérgicos
	GABA

CCK = colecistocinina; GABA = ácido gama-aminobutírico.

Efeitos

Em condições fisiológicas, o glucagon possui ações restritas ao fígado, onde ocorre cerca de 95% da metabolização do hormônio secretado na veia porta. Apenas os restantes 5% passam para a circulação sistêmica, onde a concentração do glucagon permanece muito baixa. Somente em condições extremas, como no jejum prolongado, a concentração de

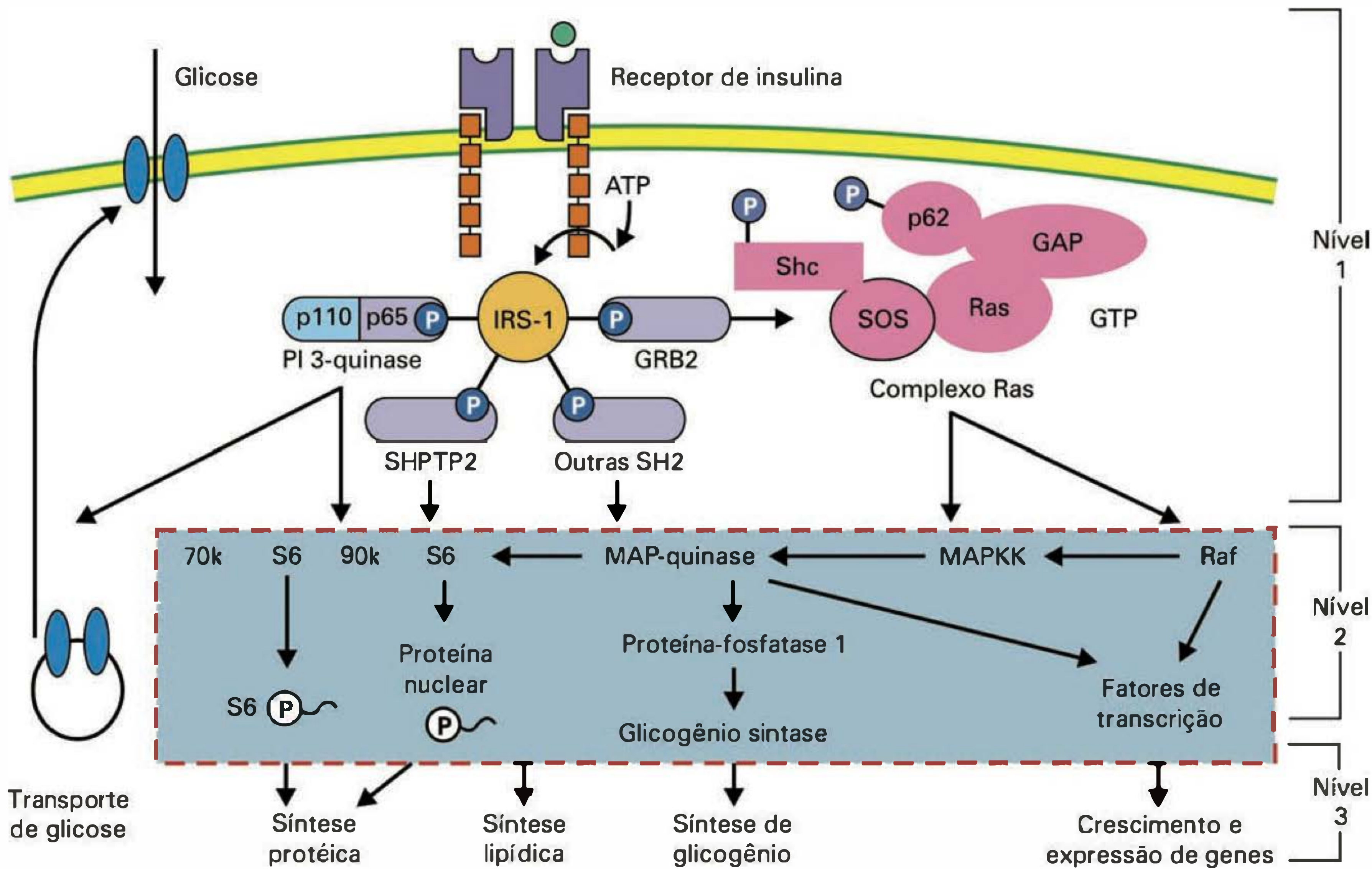


Fig. 53.11 Substâncias intracelulares que participam da cascata de sinalização da insulina. Em uma etapa inicial (Nível 1), há predominância de reações de fosforilações em tirosina. Na sequência ocorrem fosforilações e desfosforilações em serinas (Nível 2) e, finalmente, ativação dos efetores biológicos. GAP = *GTPase activating protein*; GRB2 = *growth factor bound protein-2*; GTP = guanosina 5'-trifosfato; IRS = substrato do receptor de insulina; MAP = *mitogen activating protein*; MAPKK = *mitogen-activated protein kinase*; Shc = *Src homologous and collagen like adaptor protein*; SHPTP2 = *Src homology 2 domain-contain protein-tyrosine phosphatase*; SOS = *son of sevenless*.

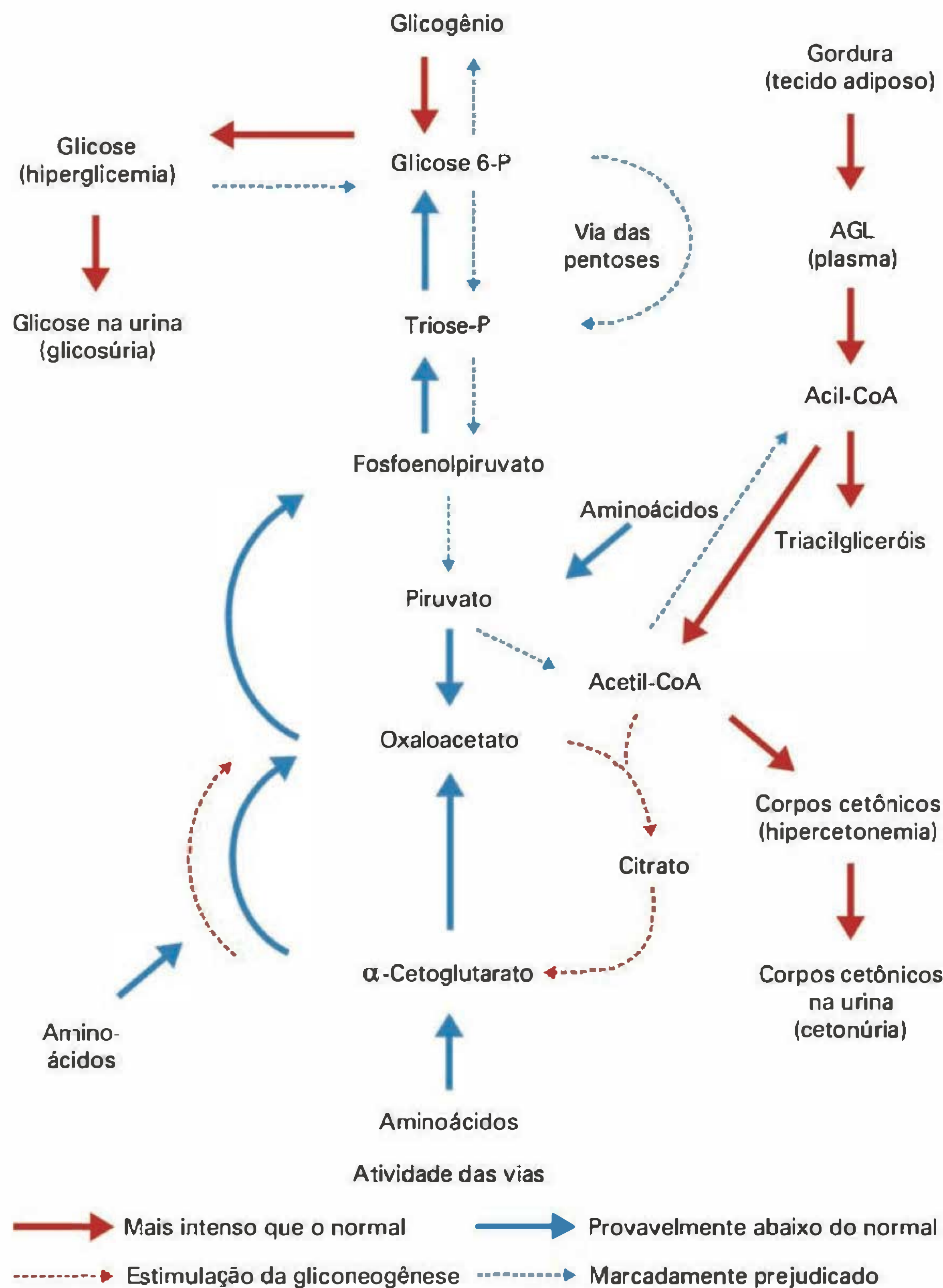


Fig. 53.12 Alterações metabólicas que predominam nas células hepáticas de pacientes diabéticos não tratados.

glucagon na circulação sistêmica atinge valores suficientes para uma provável ação em outros tecidos. O glucagon induz a degradação hepática de glicogênio e estimula a gliconeogênese, aumentando a liberação de glicose pelo fígado. No intervalo entre as refeições, o glucagon é o hormônio mais importante para a manutenção da glicemia. A relação entre os valores circulantes de insulina e glucagon (razão I/G) determina o equilí-

brio entre armazenamento e liberação de glicose e, conseqüentemente, a normoglicemia. Os valores da razão I/G para diferentes estados metabólicos do indivíduo estão na Tabela 53.4. A ação do glucagon no tecido adiposo ocorre somente quando a concentração do hormônio atinge valor em torno de 1.000 vezes o encontrado fisiologicamente. Nessas condições, o glucagon provoca a degradação de triacilglice-

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
His	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser	Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr

Fig. 53.13 Representação esquemática da sequência de aminoácidos do glucagon suíno.

Tabela 53.4 Variações da razão insulina/glucagon (I/G) em diferentes condições

Condição	Razão I/G
Jejum de 12 horas	2,3
Após refeição rica em carboidratos	70
Após refeição pobre em carboidratos	1,8
Jejum prolongado	0,4

róis no tecido adiposo por ativação da LTHS, levando ao aumento dos ácidos graxos circulantes. Doses excessivas de glucagon exógeno exercem efeitos inotrópicos positivos no coração (aumento da força de contração), além de induzirem a secreção de hormônio de crescimento, insulina e somatostatina.

Mecanismo de ação

O glucagon age em receptores específicos (do tipo serpentina), estimulando uma proteína G_s que ativa a adenilato ciclase, a qual induz a formação de AMP cíclico. Este, por sua vez, ativa a PKA que fosforila enzimas citossólicas, dando lugar a uma cascata de reações que culminam com as ações finais do hormônio.

SOMATOSTATINA

A somatostatina é um peptídeo formado por 14 resíduos de aminoácidos, originalmente isolado do hipotálamo, possuindo efeito inibidor da secreção do GH. É produzida nas células D das ilhotas pancreáticas e, por ação parácrina, inibe a secreção da insulina e do glucagon. A secreção de somatostatina é estimulada pela glicose, glucagon e alguns aminoácidos e inibida por adrenalina, dopamina e acetilcolina. Pacientes portadores de tumores pancreáticos secretores de somatostatina desenvolvem hiperglicemia e apresentam sintomas de diabetes.

POLIPEPTÍDEO PANCREÁTICO

É um polipeptídeo formado por 36 resíduos de aminoácidos e tem sua secreção aumentada pela acetilcolina e infusão endovenosa de mistura de aminoácidos. Sua função ainda não foi esclarecida, acreditando-se que possua algumas ações parácrinas.

LEITURA ADICIONAL

- 1. De Groot LJ, Larry JJ. *Endocrinology*. Saunders WB Co, 4th ed., 2001.
- 2. Kronenberg SM, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. Saunders, 11th ed., 2008.
- 3. Olefsky JM, Taylor SI, LeRoith D. *Diabetes Mellitus — A Fundamental and Clinical Text*. 3rd ed., 2003.

INTEGRAÇÃO DO METABOLISMO

Rui Curi

Metabolismo**Metabolismo energético e gasto calórico****O requerimento metabólico das células****O transporte dos substratos energéticos para o interior das células****A importância da manutenção da glicemia**

Órgãos envolvidos na manutenção da glicemia

Estado alimentado

Jejum

Regulação hormonal do metabolismo durante o estado alimentado

O sistema de retroalimentação para o controle da glicemia pela insulina

Regulação hormonal durante o jejum

Regulação da gliconeogênese hepática**Regulação da gliconeogênese renal****Metabolização renal da glutamina e controle do equilíbrio ácido-base****Glutamina e alanina: aminoácidos produzidos e liberados pelo músculo esquelético****Importância da glicose-6-fosfatase para a produção de glicose no organismo****A glicoquinase como sensor da concentração plasmática de glicose****Interações entre tecidos e o controle hormonal****Alterações do metabolismo durante o exercício físico**

das como **catabólicas** ou **anabólicas**. Reações catabólicas envolvem a quebra de moléculas grandes e mais complexas em pequenas e simples e resultam usualmente na liberação de energia. O metabolismo oxidativo de glicose, gerando dióxido de carbono e água, é um exemplo. Reações anabólicas envolvem a síntese de moléculas complexas a partir de outras simples tais como síntese de glicogênio a partir de glicose. As reações anabólicas requerem gasto de energia para ocorrerem.

A transformação sequencial de uma molécula em outra constitui uma **via metabólica**. A velocidade com que uma molécula (substrato) é convertida naquela que está no final da via (produto) é o **fluxo de substratos**. Vários fatores determinam o fluxo por uma via metabólica como a concentração dos substratos e produtos e a atividade das enzimas que convertem um metabólito em outro. Muitas dessas enzimas apresentam atividade e expressão moduladas por hormônios, o que influencia o fluxo com que os metabólitos são convertidos um no outro por uma determinada via metabólica. A insulina é um hormônio anabólico e anticatabólico, pois estimula as enzimas das vias de síntese de proteínas, gorduras e carboidratos e inibe aquelas das vias de degradação desses metabólitos. Contudo, um determinado hormônio pode ser catabólico para um metabólito e anabólico para outro. Como exemplo deste último caso temos o hormônio do crescimento (GH) que aumenta a degradação de gordura (lipólise = lise de gorduras) e estimula a síntese de proteínas.

METABOLISMO

O conjunto dos processos químicos que ocorrem no organismo é coletivamente chamado de **metabolismo**. As células apresentam metabolismo específico para a função que exercem. Assim, as células adiposas apresentam lipogênese intensa e acumulam triacilgliceróis; as hemácias, por sua vez, apresentam glicólise intensa, com produção de lactato, pois não apresentam mitocôndria e, portanto, não podem oxidar glicose a CO_2 e H_2O no ciclo de Krebs. As reações químicas que ocorrem nas células são classifica-

METABOLISMO ENERGÉTICO E GASTO CALÓRICO

Para a manutenção das funções básicas do organismo, uma variedade de reações químicas é recrutada no interior das células. O ser humano consome diariamente cerca de 360 litros de oxigênio (200 a 250 mL por minuto), que são necessários na oxidação de várias centenas de gramas de carboidratos, proteínas e gorduras, gerando cerca de 3 milhões de calorias. Glicose, aminoácidos e ácidos graxos estão armazenados no organismo na forma de moléculas complexas como glicogênio, proteínas e triacilgliceróis,

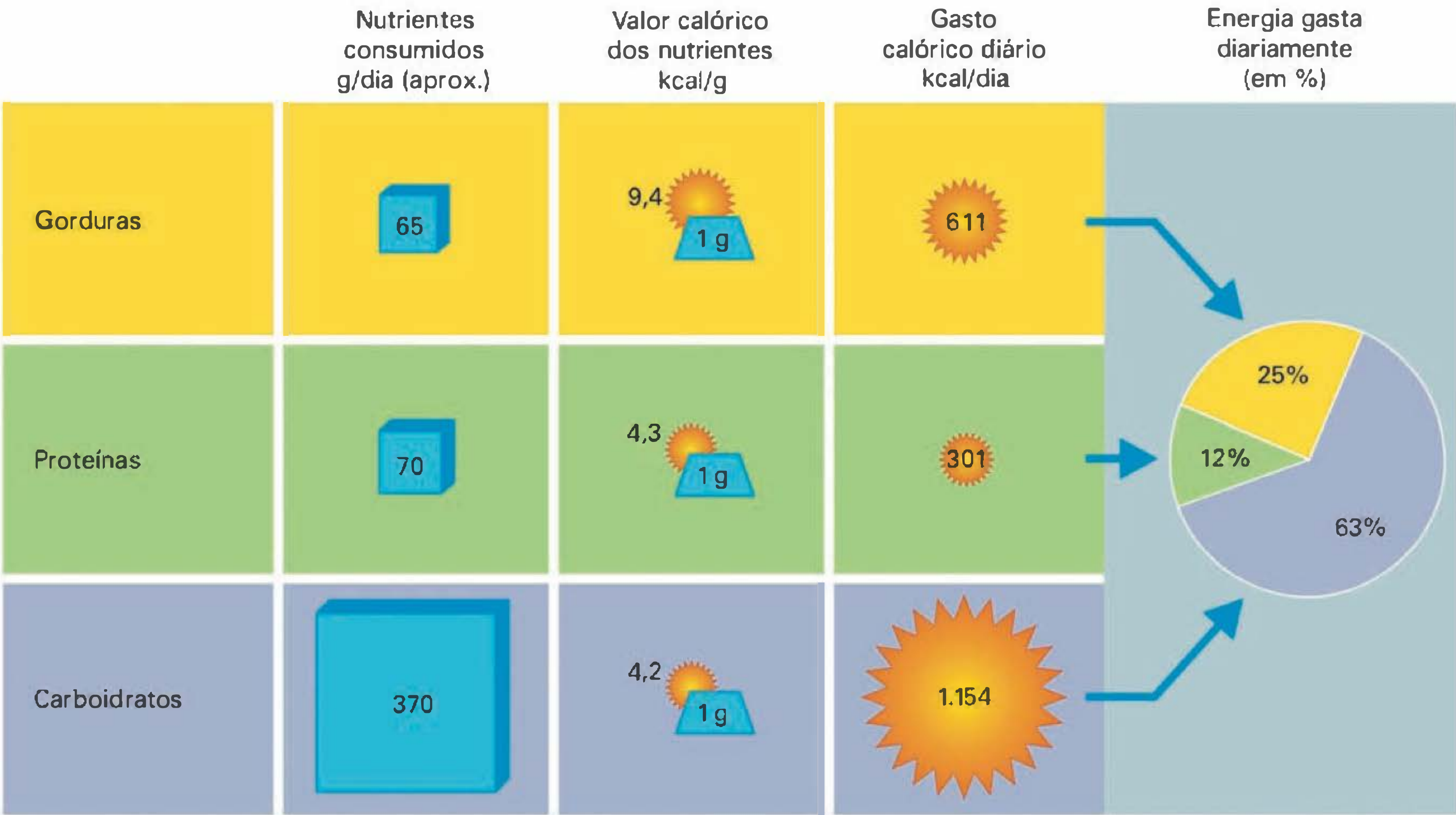


Fig. 54.1 Conteúdo energético dos nutrientes e gasto de energia por um homem de 70 kg de peso que executa trabalhos leves.

respectivamente. A combustão desses metabólitos gera energia que é expressa em joules ou quilocalorias (1 kcal = 4.184 joules). O gasto calórico de um indivíduo adulto em repouso é de 1,0 a 1,2 kcal por min, cerca de 1.440 kcal por dia. Este valor pode aumentar em 2 a 5 vezes na execução de trabalhos domésticos e em até 10 vezes durante um exercício, por exemplo. O valor médio do gasto energético diário de um indivíduo em atividade cotidiana é de 2.300 kcal. Desse consumo total diário, o metabolismo basal é responsável por 60 a 70%. A termogênese induzida pela dieta (que corresponde ao valor gasto na digestão dos alimentos ingeridos e nas vias anabólicas de síntese dos metabólitos) responde por 5 a 15% da energia gasta e a atividade física espontânea por 20 a 30%. Um homem com peso corpóreo de 70 kg tem cerca de 9 kg de gordura, 10 kg de proteínas, 350 g de glicogênio muscular, 90 g de glicogênio no fígado e 20 g de glicose no espaço extracelular. Essa quantidade de metabólitos acumulada está assim distribuída em termos calóricos: carboidratos 1%, proteínas 23% e gorduras 76%. As massas dos nutrientes consumidos, valor calórico dos nutrientes, gasto calórico diário e porcentagem de contribuição de cada nutriente para o gasto calórico diário estão na Figura 54.1. O consumo diário de nutrientes por um homem adulto é normalmente de 65 g de gordura, 70 g de proteínas e 370 g de carboidratos. A quantidade de calorias produzidas por grama dos nutrientes é de 9,4 para as gorduras, 4,3 para as proteínas e 4,2 para os carboidratos. Portanto, temos que as gorduras respondem por 25% do gasto calórico diário, enquanto as proteínas respondem por 12% e os carboidratos por 63%. Deve-se mencionar que cada grama de proteína oxidada gera 0,16 g de nitrogênio que é eliminado na urina.

O REQUERIMENTO METABÓLICO DAS CÉLULAS

Reações anabólicas e catabólicas ocorrem concomitantemente nas células. A síntese de macromoléculas como fosfolípidios e proteínas garante a integridade das células e, portanto, a sua funcionalidade. Os componentes estruturais são constantemente degradados e ressintetizados. Parte da energia gerada pela degradação de substratos (catabolismo) é utilizada para a produção de ATP, uma molécula de alta energia, necessária para as diferentes funções das células, tais como contração, funcionamento de bombas iônicas e processos secretórios de hormônios e citocinas. Os substratos energéticos que levam à produção de ATP nas células são: **glicose, aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos** (Figura 54.2). Glicose, aminoácidos e ácidos graxos são fornecidos pela dieta e são também produzidos no organismo a partir da degradação de moléculas complexas, glicogênio (glicogenólise), proteínas (proteólise) e triacilgliceróis (lipólise), respectivamente. Os corpos cetônicos não são fornecidos pela dieta; são produzidos no fígado quando ocorre oxidação de grandes quantidades de ácidos graxos neste órgão como no jejum prolongado e diabetes não controlado. O principal sítio de produção de energia é a cadeia de fosforilação oxidativa localizada na membrana interna das mitocôndrias. Os elétrons provenientes de NADH e FADH₂ (que são gerados no ciclo de Krebs e na via de beta-oxidação dos ácidos graxos) reduzem o oxigênio a água, gerando energia que é parcialmente utilizada na conversão de ADP em ATP. O restante da energia gerada nessa cadeia de reações produz calor que é primordial na manutenção da tempe-

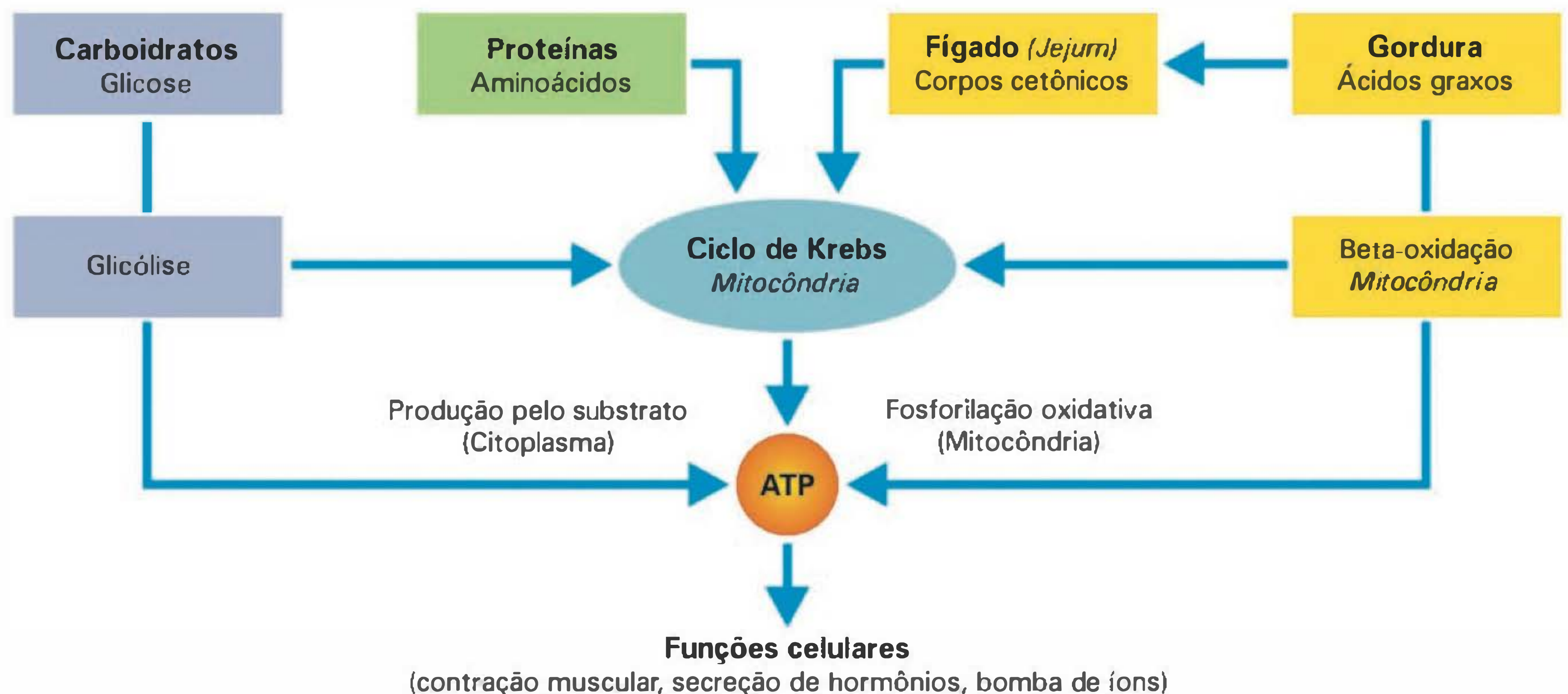


Fig. 54.2 Substratos energéticos e sítios de produção de ATP na célula.

ratura corpórea. A produção de ATP também ocorre na via glicolítica (degradação parcial da glicose). A atividade glicolítica refere-se à conversão de glicose em lactato e, quando ocorre na ausência de oxigênio, é denominada **glicólise anaeróbia**, e, na presença desse, é chamada de

glicólise aeróbia. Nessa via, a conversão de uma molécula de glicose em duas de lactato gera duas moléculas de ATP. A produção de ATP na via glicolítica é de extrema importância em situações nas quais a oferta de oxigênio é baixa. Assim, a produção de ATP nas células ocorre por

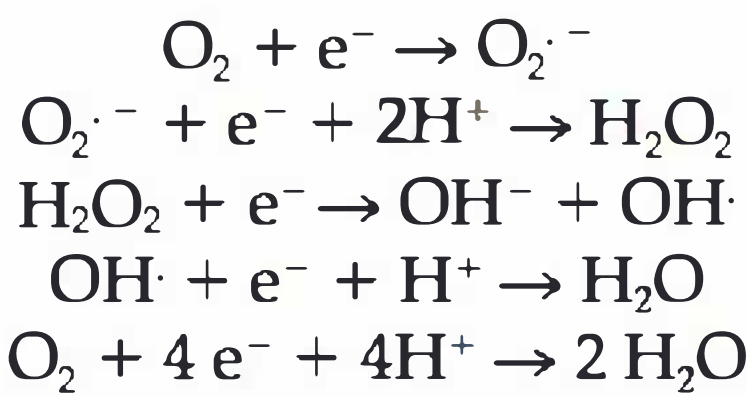
Quadro 54.1 Origem e classificação dos ácidos graxos

Os ácidos graxos de cadeia curta são formados na fermentação de fibras hidrossolúveis pelas bactérias intestinais. Essas fibras são encontradas principalmente nos vegetais ingeridos. Os principais ácidos graxos de cadeia curta encontrados no organismo são acetato, propionato e butirato. Esses ácidos são também chamados de voláteis. O acetato (na forma de ácido acético) é encontrado no vinagre. Por outro lado, o ácido butírico (butirato) é encontrado na manteiga rançosa. Os ácidos graxos de cadeia média são fornecidos pela gordura de origem vegetal da dieta como, por exemplo, a gordura de coco que apresenta proporção elevada dos ácidos láurico (12 átomos de carbono) e mirístico (14 átomos de carbono). Os ácidos graxos de cadeia longa são provenientes dos óleos e gorduras de origem animal e vegetal. Os ácidos graxos saturados são aqueles que não apresentam ligações duplas entre átomos de carbono tais como o palmítico (16 átomos de carbono) e esteárico (18 átomos de carbono). Podem ser encontrados em gorduras animais (de porco, por exemplo) ou vegetais (manteiga de cacau). Os ácidos graxos insaturados dividem-se em monoinsaturados (uma dupla ligação) e poliinsaturados (duas ou mais duplas ligações). Os ácidos graxos monoinsaturados são também denominados ômega-9, pois a dupla ligação está no carbono 9, contando a partir do último. Como exemplo temos o ácido oléico que é abundante no óleo de oliva e na castanha de caju. Os ácidos graxos

poliinsaturados podem ser classificados como ômega-6 e ômega-3. Esta classificação refere-se à posição da última dupla ligação na cadeia carbônica. Lembrar que a cadeia do ácido graxo começa no carbono da carboxila. Assim, quando a última ligação dupla está no terceiro carbono antes do último, o ácido graxo é da família ômega-3. Quando a última ligação dupla está no sexto carbono antes do último, o ácido graxo é da família ômega-6. Os ácidos graxos ômega-6 são encontrados em proporção elevada nos óleos vegetais como os de soja, milho e girassol. Como exemplo desse tipo de ácido graxo podemos citar o ácido linoléico. Por sua vez, os ácidos graxos ômega-3 estão presentes em grande quantidade em peixes de regiões frias como nos mares nórdicos que banham os países escandinavos. Os ácidos graxos ômega-3 mais comuns e que apresentam efeitos benéficos no sistema cardiovascular, dislipidemias e na resposta inflamatória são o eicosapentaenóico (EPA) e o docosa-hexaenóico (DHA). Contudo, há uma variedade de ácidos graxos que pertencem à mesma família. Em óleos de peixes de água doce e mesmo em óleos de origem vegetal também são encontrados ácidos graxos ômega-3; neste caso, o mais freqüente é o ácido alfa-linolênico. Portanto, não é incomum encontrar alimentos anunciados como sendo ricos em ácidos graxos ômega-3 e que apresentam alto teor de ácido linolênico no lugar de EPA e DHA, que custam muito caro, pois são provenientes de regiões muito frias e não podem ser obtidos em abundância.

Quadro 54.2 Espécies reativas de oxigênio (EROs)

Como mencionado anteriormente, a produção de ATP na cadeia de fosforilação oxidativa envolve a transferência de elétrons e de hidrogênio para o oxigênio. Várias espécies derivadas de oxigênio podem ser formadas durante esse processo: peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e radicais livres como o ânion superóxido (O₂^{·-}) e o radical hidroxila (OH[·]).



Embora 95 a 98% do oxigênio sejam reduzidos a água, uma pequena proporção de 2 a 5% gera espécies reativas de oxigênio. Estas espécies podem reagir e danificar a estrutura de proteínas, fosfolípides de membrana e ácidos nucleicos.

Essas alterações moleculares estão envolvidas no processo de envelhecimento e na resposta inflamatória dos tecidos. Em fagócitos (neutrófilos e macrófagos), as EROs participam da morte de microrganismos fagocitados. As EROs são também formadas pela ação de radiação ionizante sobre o oxigênio e por reações deste com metais pesados tais como ferro.

As células apresentam sistemas de defesa contra as EROs e estes protegem-nas de possíveis danos em lipídios de membrana, proteínas e no DNA. Esses sistemas são representados pelas enzimas antioxidantes e compostos com atividade antioxidante. As enzimas antioxidantes são catalase, superóxido dismutase (sendo de dois tipos: dependentes de Mn ou de Cu/Zn) e glutathione peroxidase. Entre os compostos químicos com capacidade antioxidante estão vitamina E, vitamina C, beta-caroteno, glutathione e o hormônio melatonina.

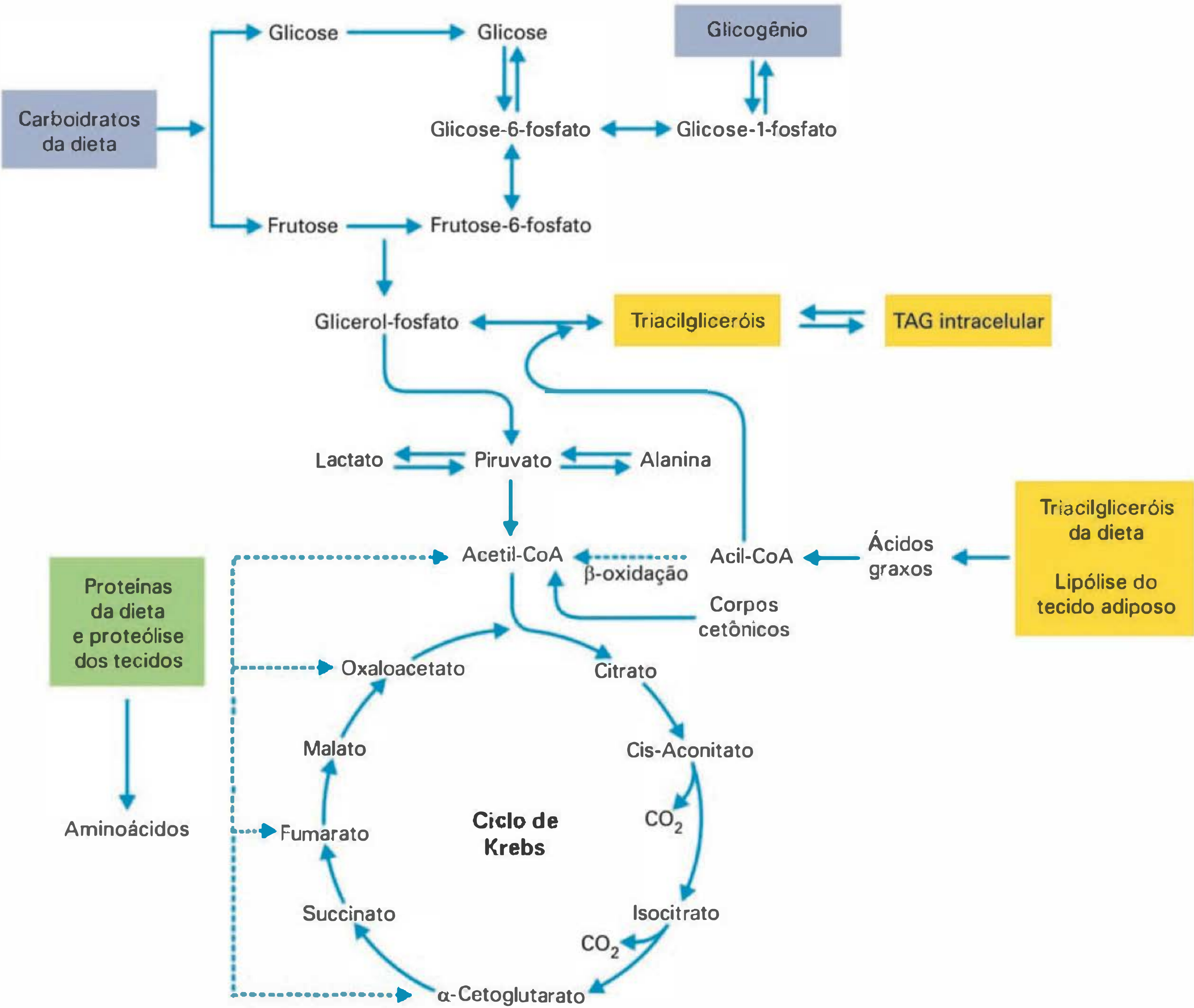


Fig. 54.3 Via comum para metabolização de glicose, aminoácidos e ácidos graxos.

uma via que depende do consumo de oxigênio e de outra que existe mesmo na ausência deste. A produção de ATP pela cadeia de fosforilação oxidativa é muitas vezes mais eficiente do que aquela pela via glicolítica. Por exemplo, 1 mol de glicose leva à produção de 36 mols de ATP na cadeia de fosforilação oxidativa e de apenas 2 mols na via glicolítica. Contudo, embora a produção de energia pela via glicolítica seja relativamente pequena, esta é de extrema importância, pois garante o fornecimento de ATP para as células mesmo em situações em que não há oferta adequada de oxigênio como na atividade física de alta intensidade e durante a obstrução momentânea de uma artéria. Assim, as células requerem aporte adequado e contínuo de nutrientes para que desempenhem suas funções em plenitude. Alterações na oferta desses nutrientes comprometem a função das células.

O destino da glicose, dos aminoácidos, dos ácidos graxos e dos corpos cetônicos nas vias metabólicas está sumarizado na Figura 54.3. Glicose, galactose e frutose provenientes da absorção intestinal são transformadas nos intermediários iniciais da via glicolítica, glicose-6-fosfato e frutose-6-fosfato. A glicose-6-fosfato pode ser metabolizada na via glicolítica ou convertida em glicogênio, sendo então armazenada. A via glicolítica (ou de Embden-Meyerhoff) converte glicose em glicerol-fosfato e piruvato. O primeiro é importante para a produção de triacilgliceróis na esterificação com ácidos graxos. O piruvato pode ser convertido em lactato, alanina ou acetil-CoA para ser então oxidado no ciclo de Krebs, gerando gás carbônico, água e ATP. As setas duplas são indicativas de que a reação pode ocorrer nos dois sentidos, ou seja, o metabólito produzido pode ser degradado ao mesmo metabólito que lhe deu origem. Assim, o glicogênio é acumulado no fígado e músculo esquelético quando a oferta de glicose é elevada, mas o mesmo é degradado quando há falta deste substrato energético. Os aminoácidos são metabolizados por vias específicas, gerando como produtos intermediários do ciclo de Krebs alfa-cetoglutarato, fumarato, oxaloacetato, piruvato e acetil-CoA. Os ácidos graxos são metabolizados pela via de beta-oxidação, gerando acetil-CoA; o mesmo ocorre com os corpos cetônicos. Os corpos cetônicos são produzidos a partir da condensação de duas moléculas de acetil-CoA. Para que os corpos cetônicos sejam utilizados como substratos energéticos, cada molécula desses é degradada gerando duas moléculas de acetil-CoA. Esta é uma reação oposta àquela que lhes deu origem no fígado. A via de beta-oxidação ocorre por uma sequência de reações que removem pares de carbono da molécula de ácidos graxos. Por exemplo, a molécula de ácido palmítico, que tem 16 átomos de carbono, gera 8 moléculas de acetil (que contém 2 carbonos) ligadas à molécula de coenzima A – acetil-CoA. O palmitato pode então gerar ATP a partir da oxidação do acetil-CoA no ciclo de Krebs e, também, através da beta-oxidação. Isto faz dos ácidos graxos os substratos energéticos que mais produzem ATP por molécula. O acil-CoA (que é o ácido graxo ligado à coenzima A) pode também ligar-se ao glicerol-fosfato, formando triacilgliceróis, que são a forma de armazenamento de ácidos graxos no organismo. Como mencionado antes, o glicerol-fosfato é produto intermediário da via glicolítica.

O TRANSPORTE DOS SUBSTRATOS ENERGÉTICOS PARA O INTERIOR DAS CÉLULAS

Os substratos energéticos glicose, aminoácidos, ácidos graxos e corpos cetônicos apresentam mecanismos diferentes para atravessar a membrana plasmática e entrar nas células. A membrana plasmática, sendo de composição lipídica, permite a passagem de moléculas lipossolúveis livremente. Desta forma, os ácidos graxos e os corpos cetônicos (acetatoacetato e beta-hidroxibutirato) atravessam a membrana plasmática de modo muito rápido, sem necessidade de um transportador. Há proteínas que se ligam aos ácidos graxos e participam da sua passagem pela membrana plasmática, provavelmente facilitando este processo. Essas proteínas são chamadas de proteínas ligantes de ácidos graxos (FABP, do inglês *fatty acid binding proteins*). Por outro lado, aminoácidos e glicose que são hidrossolúveis não conseguem atravessar a membrana plasmática sem a participação de um transportador. Este é uma proteína que efetivamente transporta o metabólito do lado extracelular para o intracelular. Os transportadores de aminoácidos transportam grupos destes que apresentam semelhanças estruturais. O transporte de glicose através da membrana é efetuado por um grupo de proteínas denominado GLUT (*glucose transporters*) por processo de difusão facilitada. A distribuição desses transportadores varia de acordo com o tecido. Assim, o GLUT-1 é expresso constitutivamente em todas as células, o GLUT-2 é encontrado nas células hepáticas, tubulares renais e nas ilhotas pancreáticas, o GLUT-3 está presente no sistema nervoso central, o GLUT-4 está nos músculos esquelético e cardíaco e no tecido adiposo branco e o GLUT-5 ocorre no intestino delgado. Esses transportadores apresentam diferenças importantes na cinética de transporte de glicose. Os valores de K_m , definido como a concentração de glicose que permite atingir metade do transporte máximo desse metabólito, variam conforme o tipo de transportador. Os valores de K_m são: 1-2 mM para GLUT-1, 12-20 mM para GLUT-2, <1 mM para GLUT-3, 5 mM para GLUT-4 e de 1-2 mM para GLUT-5. Este último, o GLUT-5, transporta preferencialmente frutose em lugar de glicose. Uma vez que a concentração plasmática de glicose é de 5 mM, valores de K_m próximos ou abaixo deste indicam que o transportador em questão já está na sua capacidade máxima de transportar glicose. Por sua vez, valores muito elevados de K_m indicam que a capacidade máxima de transporte da proteína está longe de ser alcançada e, portanto, quanto maior a concentração de glicose no plasma, maior será a captação desta pelas células. É o que ocorre com as células do fígado (hepatócitos) e as células beta pancreáticas que secretam insulina; ambas possuem GLUT-2.

A IMPORTÂNCIA DA MANUTENÇÃO DA GLICEMIA

Para realizar suas funções, as células precisam de um suprimento contínuo de glicose. Alguns tecidos, por sua vez, utilizam somente glicose como substrato energético. Esses tecidos são: sistema nervoso central (SNC), hemácias, tecido renal, retina e tecido epitelial germinativo. O tecido nervoso sozinho utiliza cerca de 120 g de glicose

por dia. Portanto, é essencial que a concentração plasmática de glicose seja mantida constante. A concentração de glicose no plasma (glicemia) varia entre 70 e 140 mg por dL (ou 100 mL) (4-8 mmols por L), conforme os estados alimentado e de jejum. Se considerarmos que um homem adulto de 70 kg possui cerca de 2,5 litros de plasma e que a glicemia é de 100 mg por 100 mL, este indivíduo tem um total de 2,5 g de glicose livre no organismo (sem considerar o interstício). Este valor é 48 vezes menor do que o total de glicose que o SNC utiliza em 24 horas. Se a glicose que temos na circulação fosse utilizada somente pelo SNC, ignorando que todo o resto do organismo também utiliza este metabólito, 2,5 g seriam suficientes para manter esse órgão funcionando normalmente por um período de apenas 30 minutos. Portanto, para manter a glicemia constante e o aporte adequado de glicose e nutrientes energéticos ao organismo, vários hormônios e neurotransmissores ativam e inibem vias metabólicas em vários tecidos de modo coordenado e harmônico.

Órgãos envolvidos na manutenção da glicemia

O fígado (a maior glândula do corpo humano) exerce função central na manutenção da glicemia. Este órgão acumula glicose na forma de glicogênio durante o estado alimentado (quando a oferta de glicose é elevada) e produz glicose durante o período inter-refeição, jejum e atividade física. A produção hepática de glicose ocorre a partir da degradação de glicogênio (glicogenólise) e da conversão de moléculas não-glicídicas (como lactato, alanina, glutamina e glicerol) em glicose. A produção de glicose a partir de metabólitos não-glicídicos (que não são açúcares) é denominada **gliconeogênese**, ou síntese de glicose nova. O rim também apresenta uma função importante na produção de glicose quando há redução do pH. Neste órgão, a glicose é produzida a partir de um aminoácido, a glutamina, pela **gliconeogênese renal**.

A quantidade de glicose utilizada por tecidos como o músculo esquelético também exerce papel importante na manutenção da glicemia. Os músculos esqueléticos representam cerca de 40% da massa total do organismo. Portanto, a redução no consumo de glicose por este tecido é um fator importante para elevar a glicemia. Por sua vez, a utilização aumentada pelo músculo esquelético provoca redução drástica na concentração plasmática de glicose.

A liberação de ácidos graxos do tecido adiposo pela ativação da lipólise apresenta papel importante no controle da utilização de glicose. O aumento na oferta de um metabólito energético alternativo como os ácidos graxos reduz a necessidade de consumo de glicose.

ESTADO ALIMENTADO

O destino dos nutrientes absorvidos no intestino delgado está esquematizado na Figura 54.4. A partir da digestão e absorção intestinal, a glicose é transportada diretamente ao fígado através da veia porta. O fígado acumula glicose na forma de glicogênio e degrada parte desta através da glicólise e do ciclo de Krebs. A glicose é importante como substrato energético para outros tecidos, em especial para o sistema nervoso central. Os aminoácidos provindos do

trato gastrointestinal são utilizados para a ressíntese de proteínas no organismo inteiro e no fígado são principalmente oxidados a CO_2 e H_2O ou são convertidos em glicose através da gliconeogênese. Os ácidos graxos de cadeia curta (até 4 átomos de carbono) e média (de 6 a 14 átomos de carbono) são transferidos do intestino para a corrente sanguínea, sendo rapidamente oxidados no fígado. Os ácidos graxos de cadeia longa são absorvidos no intestino na forma de **quilomícrons**. Os quilomícrons são lipoproteínas que apresentam uma porção lipídica e outra protéica (as apolipoproteínas). Os **triacilgliceróis** representam 90% do conteúdo dessa lipoproteína. Os quilomícrons são transferidos do intestino para a linfa e desta para o sangue. No tecido adiposo branco, os quilomícrons sofrem a ação da lipase de lipoproteína (LPL) que está no endotélio com o centro ativo (porção da molécula que degrada o substrato) voltado para a luz do vaso sanguíneo. Esta enzima degrada os triacilgliceróis dos quilomícrons e os ácidos graxos então liberados são transferidos para os adipócitos. Nestas células, os ácidos graxos são novamente esterificados em triacilgliceróis que ficam então armazenados para serem liberados em situações como jejum e exercício físico aeróbico. Os quilomícrons que perdem parte dos triacilgliceróis por ação da LPL permanecem na corrente sanguínea e são denominados quilomícrons remanescentes. Estes dão origem, no próprio sangue e no fígado, a outras lipoproteínas. Como resultado da interconversão são produzidas as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL, do inglês *very low density lipoproteins*), de densidade baixa (LDL, do inglês *low density lipoproteins*) e de densidade alta (HDL, do inglês *high density lipoproteins*). A densidade das lipoproteínas é tanto menor quanto maior a proporção de lipídios em relação à de proteínas. A lipoproteína menos densa é o quilomícron, seguida de VLDL (que também apresenta conteúdo elevado de triacilgliceróis), LDL e HDL. Esta última lipoproteína apresenta o maior

Quadro 54.3 Armazenamento de gordura

O armazenamento de gordura no organismo é uma forma muito eficiente de acumular energia. A gordura não é solúvel em água e, portanto, o volume que esta ocupa é muito menor do que, por exemplo, o glicogênio. Este, para ser acumulado no fígado e músculo esquelético, deve estar solubilizado em água. Considerando um indivíduo de 70 kg com 20% do seu peso em gordura, isto representa uma massa de 14 kg e, portanto, um total de energia de 131.600 kcal (lembrar que 1 g de gordura produz 9,4 kcal). Para se obter quantidade igual de calorias seriam necessários 31,33 kg de glicogênio (esse valor representa quase 50% do peso do indivíduo). Como descrito antes, o glicogênio deve estar totalmente solubilizado em água para ser armazenado no organismo. Assim, como o glicogênio é muito pouco solúvel em água, precisa de um volume muito grande desta para sua completa solubilização e, portanto, representa proporção importante do peso dos órgãos onde está armazenado. Desta maneira, caso o glicogênio fosse a forma de acúmulo da quantidade de energia encontrada no tecido adiposo, teríamos cerca de o dobro do volume que temos.

Quadro 54.4 Síntese de triacilgliceróis

Os ésteres são formados pela ligação entre um ácido (porção carboxílica, COOH) e um álcool (radical hidroxila, OH). Os ácidos graxos, como o nome diz, são ácidos, e o glicerol é um álcool. Assim, a esterificação de ácidos graxos em triacilgliceróis consiste na ligação do grupamento carboxila do ácido com a hidroxila do glicerol, formando uma ligação éster. O triacilglicerol é, portanto, um éster com 3 ácidos graxos ligados às 3 hidroxilas da molécula de glicerol. Durante a lipólise, o triacilglicerol é hidrolisado (quando a reação ocorre por inserção de uma molécula de água), liberando glicerol e ácidos graxos. Os ácidos graxos podem ser oxidados, liberados ou reesterificados, formando novamente triacilgliceróis.

Os ácidos graxos não se ligam especificamente ao glicerol; a esterificação ocorre com o glicerol-fosfato. Este é um glicerol que tem uma de suas hidroxilas ligada ao ácido fosfórico (H_3PO_4). É com o glicerol-fosfato que a reação de esterificação dos ácidos graxos ocorre. Assim, para que a reesterificação ocorra, o glicerol deve estar fosforilado. No tecido adiposo, não há atividade da enzima que converte glicerol em glicerol-fosfato. Esta enzima chama-se gliceroquinase e ocorre somente no fígado e nas células beta pancreáticas. Por esta razão, a

formação de glicerol-fosfato, que ocorre na via glicolítica ou de Embden-Meyerhoff, é fundamental para que os ácidos graxos sejam esterificados, formando os triacilgliceróis. A glicose é convertida em glicose-6-fosfato e depois em frutose-6-fosfato e frutose difosfato, formando, em seguida, glicerol-fosfato. Assim, quando a oferta de glicose está aumentada, como no estado alimentado, os ácidos graxos são esterificados em triacilgliceróis e, portanto, não há liberação deste do tecido adiposo. O glicerol liberado do triacilglicerol durante a lipólise, como não tem fosfato na molécula, sai do adipócito e vai ao sangue, sendo convertido em glicose no fígado pela gliconeogênese. O glicerol na forma fosforilada não consegue atravessar a membrana plasmática e, portanto, não sai da célula. Este mesmo raciocínio vale para outras moléculas como a glicose-6-fosfato, que não sai das células, sendo então metabolizada pela via glicolítica ou incorporada em glicogênio.

O tecido adiposo pode também produzir glicerol-fosfato a partir de metabólitos não-glicídicos como o piruvato através da gliceroneogênese. Esta é uma alternativa para produzir glicerol no adipócito e sua atividade é regulada pelos macronutrientes da dieta (Cipriano-Brito *et al.*, 2006).

conteúdo de proteínas em relação às demais. O diâmetro das lipoproteínas segue a mesma sequência decrescente do conteúdo de lipídios, pois esta última é a porção mais volumosa. Quilomícrons e VLDL apresentam vida média de poucos minutos (5 a 30 minutos, respectivamente) na corrente sanguínea, pois perdem os triacilgliceróis rapidamente, como mencionado. Por sua vez, LDL e HDL permanecem na corrente sanguínea por vários dias. A LDL é rica em colesterol (cerca de 50% da partícula) enquanto a HDL, como mencionado, é rica em proteínas. O excesso de colesterol predispõe o indivíduo ao aparecimento de placas de ateroma. Esta é a razão pela qual a LDL é erroneamente chamada de “colesterol ruim” enquanto a HDL é denominada “colesterol bom”. Na verdade, não existe colesterol bom ou ruim, há uma lipoproteína rica em colesterol e outra pobre. As placas de ateroma (arteriosclerose, quando ocorre em uma artéria) são ricas em colesterol e se formam nas paredes dos vasos sanguíneos, podendo obstruí-los total ou parcialmente. A obstrução das artérias coronárias por placas de ateroma pode produzir infarto do miocárdio. A obstrução de artérias que irrigam o SNC pode causar infarto cerebral (ou acidente vascular cerebral isquêmico). Portanto, o menor risco de doenças vasculares correlaciona-se com o aumento da relação HDL/LDL. A prática regular de atividade física aumenta esta relação. O mesmo parece ocorrer pela ingestão diária de uma taça de vinho tinto. Contudo, a bebida alcoólica ingerida em excesso causa aumento na produção de triacilgliceróis no fígado.

Jejum

No estado de jejum, o indivíduo depende de substratos endógenos para manter constante a concentração de glicose no sangue e garantir o aporte de substratos energé-

ticos a todos os tecidos (Figura 54.5). A degradação de glicogênio e a síntese *de novo* de glicose pela gliconeogênese fornecem glicose para os tecidos que dependem exclusivamente deste metabólito como substrato energético: sistema nervoso central (SNC), hemácias, tecido renal, retina e tecido epitelial germinativo. A liberação de ácidos graxos livres (AGL) a partir dos triacilgliceróis do tecido adiposo branco pela lipólise garante o fornecimento deste substrato energético para outros tecidos como o músculo esquelético e o coração. O aumento na degradação de proteínas com a conseqüente liberação de aminoácidos constitui outra fonte de substrato energético ao organismo. O corpo humano adulto médio apresenta cerca de 10 kg de proteína, dos quais aproximadamente 6 kg são passíveis de metabolização. Assim, o indivíduo em jejum está em estado de catabolismo intenso, pois as reservas de carboidratos, gorduras e proteínas estão sendo mobilizadas.

No início do jejum, o fígado fornece glicose ao organismo por aumento da glicogenólise. Entretanto, após 12 a 15 horas de jejum, as reservas de glicogênio do fígado são quase depletadas. A partir desse período, a principal via de produção de glicose no fígado é a gliconeogênese. Esta via, como mencionado anteriormente, transforma metabólitos não-glicídicos em glicose. Para isso, 75 a 100 g de proteína muscular são degradados diariamente durante os primeiros dias de jejum. Como conseqüência, ocorre aumento crescente na excreção de nitrogênio na urina. A lipólise dos triacilgliceróis do tecido adiposo fornece cerca de 15 a 20 g de glicerol por dia para a produção de glicose pela via neoglicogênica. Como conseqüência da maior oferta de ácidos graxos, há redução na oxidação de glicose no fígado e músculo esquelético. A interação entre ácidos graxos e glicose é denominada **ciclo ácido graxo-glicose** ou **ciclo de Randle**. Esta denominação deve-se

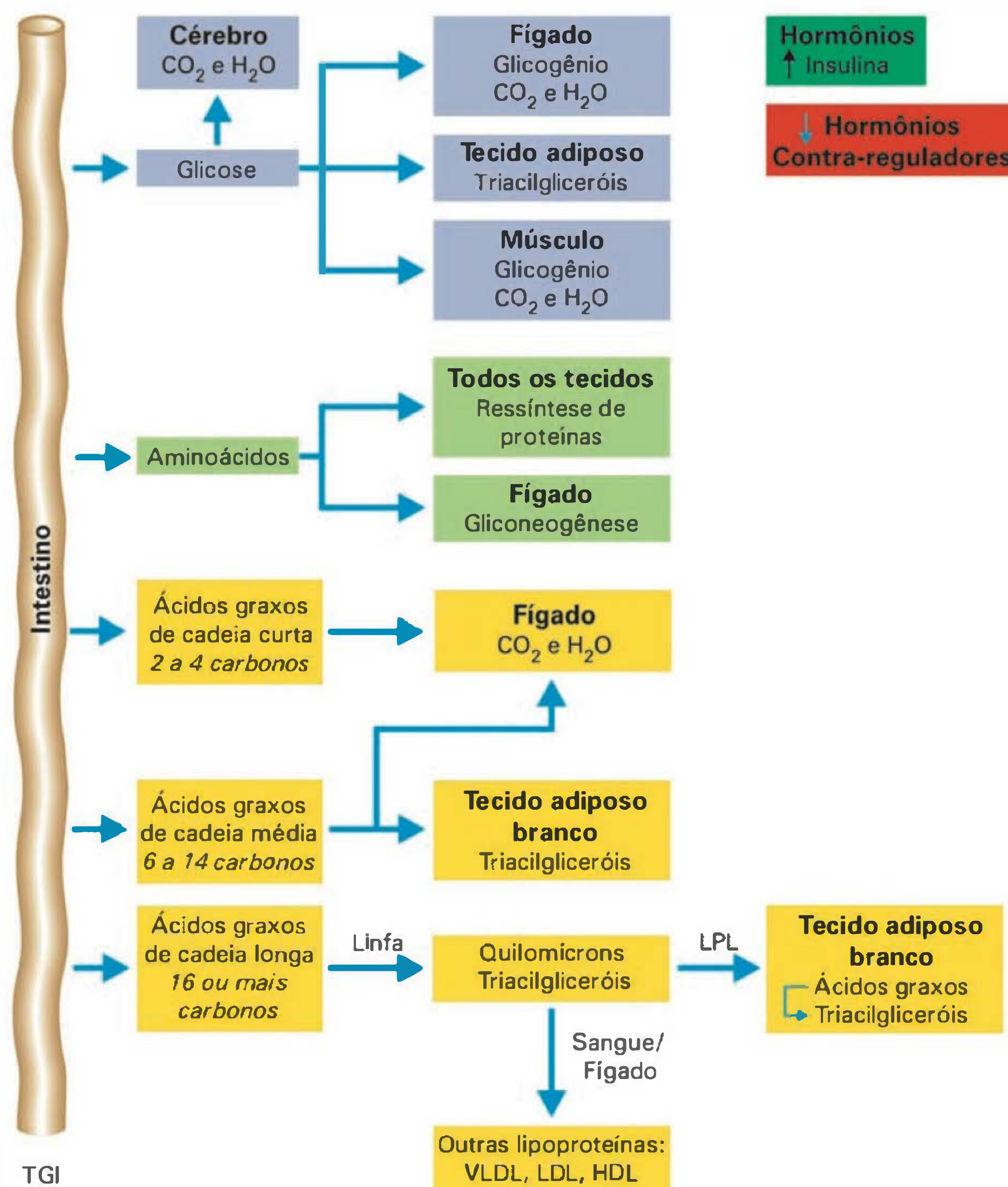


Fig. 54.4 Destino metabólico da glicose, aminoácidos e ácidos graxos no organismo em estado alimentado. LPL: lipase de lipoproteína; VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa; LDL: lipoproteína de densidade baixa; HDL: lipoproteína de densidade elevada.

ao fato de o grupo de Philip Randle ter sido o primeiro a descrever este ciclo em experimentos com coração perfundido de rato, em 1963, na Universidade de Cambridge, Inglaterra. Devido a sua grande contribuição na área de metabolismo, Philip Randle recebeu o título de *Sir* da rainha da Inglaterra. A glicose, por sua vez, causa redução na degradação de triacilgliceróis em ácidos e glicerol no tecido adiposo. Este efeito da glicose ocorre pelo aumento na secreção de insulina, que tem ação antilipolítica (Figura 54.5).

Outras fontes de ácidos graxos para o tecido muscular são as lipoproteínas circulantes. A atividade da lipase de lipoproteína no endotélio dos vasos do tecido muscular permite que ácidos graxos sejam captados a partir das lipoproteínas ricas em triacilgliceróis, quilomírons e VLDL (lipoproteína de densidade muito baixa). A oxidação aumentada de ácidos graxos pelos tecidos é, portanto, um mecanismo importante para manter a glicemia durante o jejum, pois reduz o consumo de glicose pelos tecidos, em especial pelo músculo esquelético. No paciente diabético,

contudo, o ciclo de Randle provoca aumento ainda maior da concentração de glicose no sangue.

Quando a oferta de ácidos graxos está muito aumentada, como ocorre no jejum prolongado, há produção em excesso de acetil-CoA que ultrapassa a capacidade do ciclo de Krebs nos hepatócitos para oxidar este metabólito (Figura 54.6). Como consequência do acúmulo de acetil-CoA, ocorre condensação de duas moléculas desse metabólito gerando corpos cetônicos que são os ácidos acetoacético e β -hidroxibutírico. Esses dois ácidos são mais conhecidos pela sua forma de sal, sendo então denominados acetoacetato e beta-hidroxibutirato. Desses dois metabólitos, o mais abundante no plasma é o β -hidroxibutirato, por ser quimicamente mais estável. O fígado é o único órgão que gera corpos cetônicos ao organismo em grande quantidade. A concentração plasmática desses metabólitos é de 0,01 mM no estado alimentado e no jejum prolongado pode chegar até próximo de 8 mM no homem. Há, portanto, elevação de cerca de 800 vezes na concentração plasmática de corpos cetônicos durante o

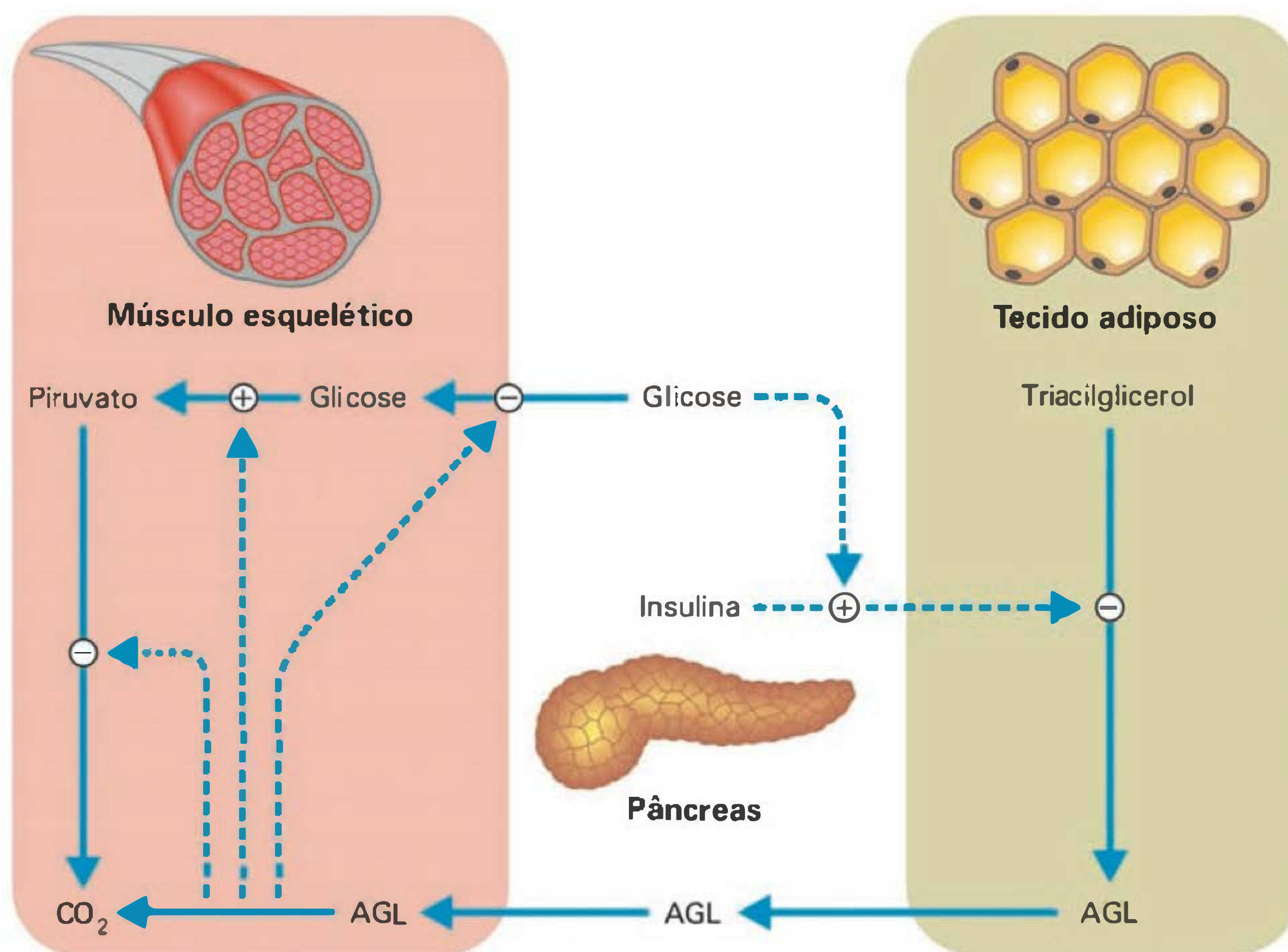


Fig. 54.5 Interação ácido graxo-glicose. AGL: ácidos graxos livres.

jejum prolongado. Este aumento marcante na concentração dos corpos cetônicos no plasma provoca estimulação pelo substrato da atividade da beta-hidroxi-butarato desidrogenase, que é uma enzima importante para a utilização dos corpos cetônicos no sistema nervoso central. Este tecido passa, então, a utilizar ativamente corpos cetônicos como substratos energéticos, reduzindo o consumo de glicose. Como consequência do menor consumo de glicose pelo SNC, há redução da proteólise muscular, devido à menor necessidade de aminoácidos para a gli-

coneogênese. Esta condição permanece assim, até que os depósitos de gordura do organismo sejam depletados. A lipólise é, então, muito reduzida, e deixa de ocorrer produção significativa de ácidos graxos para atuar como substrato energético ao organismo. A partir daí, aminoácidos e glicose passam a ser os únicos substratos energéticos disponíveis ao organismo. As proteínas são, então, ativamente degradadas para suprir as necessidades energéticas. Esta fase evolui para a morte do indivíduo se o estado de jejum continuar.

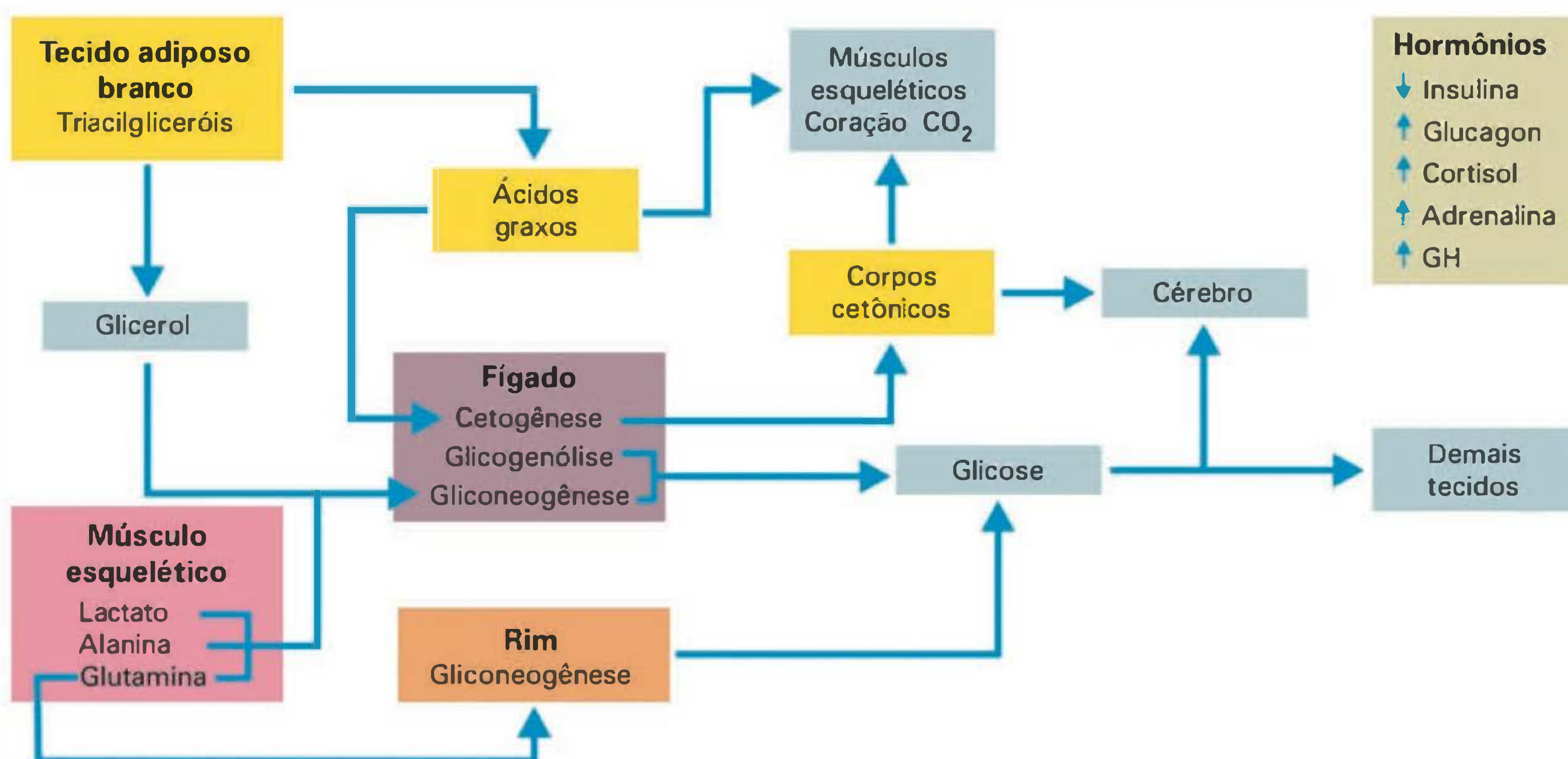


Fig. 54.6 Alterações hormonais e metabólicas que ocorrem durante o jejum. GH: hormônio do crescimento.

Regulação hormonal do metabolismo durante o estado alimentado

Durante o período alimentado, a glicose e os aminoácidos absorvidos no trato gastrointestinal causam elevação da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (Figura 54.7). O aumento da concentração plasmática de glicose é o estímulo mais importante para a liberação desse hormônio. Dentre os aminoácidos, efeitos positivos no aumento da secreção foram obtidos para arginina, aminoácidos de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina), glutamina e alanina. A insulina estimula as vias anabólicas de síntese de glicogênio (glicogenogênese) no fígado e músculo esquelético, proteínas no músculo esquelético, e de ácidos graxos (síntese *de novo*) e triacilgliceróis (lipogênese) no tecido adiposo. O acúmulo desses metabólitos é importante nesta fase de oferta aumentada de nutrientes ao organismo. Além de estimular a síntese e acúmulo de metabólitos, a insulina reduz a degradação de glicogênio, proteínas e triacilgliceróis (efeitos anticatabólicos). A insulina inibe a glicogenólise no fígado e músculo esquelético, proteólise no tecido muscular e lipólise no tecido adiposo. Os efeitos da insulina ocorrem sobre a captação de metabólitos pelos tecidos e enzimas importantes dessas vias metabólicas. Com relação ao glicogênio, por exemplo, a insulina estimula a glicogênio sintetase e inibe a fosforilase α , o que resulta em aumento do seu conteúdo no tecido muscular e fígado. Por sua vez, com relação aos lipídios, a insulina estimula a lipogênese e inibe a lipase sensível a hormônios, portanto, leva a um acúmulo de triacilgliceróis.

A insulina estimula a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, atuando sobre o GLUT-4 (Figura 54.7). Este transportador de glicose está normalmente pre-

sente em vesículas no citoplasma das células musculares e adipócitos. Por ação da insulina, o GLUT-4 é translocado para a membrana celular, aumentando a entrada de glicose na célula. A insulina também aumenta a captação de aminoácidos pelos tecidos. Neste caso, a ação da insulina não envolve translocação de vesículas contendo transportadores para a membrana plasmática. Este hormônio aumenta a produção dos transportadores de aminoácidos nas células.

O exercício físico por si só aumenta a translocação de GLUT-4 para a membrana plasmática. Desta maneira, o consumo de glicose pelo tecido muscular é aumentado pelo exercício, mesmo com redução da concentração de insulina no plasma, como consequência da inibição simpática nas células beta pancreáticas. Este é um aspecto a ser observado pelo paciente diabético que utiliza insulina. Neste caso, a insulinemia não diminui durante o exercício devido à administração de insulina exógena. A concentração elevada de insulina no plasma associada à atividade física provoca redução da glicemia (hipoglicemia). Por esta razão, o paciente diabético que faz uso de insulina deve sempre carregar consigo alimentos (sucos e balas, por exemplo) que forneçam glicose rapidamente ao organismo para corrigir esse quadro de hipoglicemia quando os sintomas aparecem.

O sistema de retroalimentação para o controle da glicemia pela insulina

O estímulo mais importante para a secreção de insulina é o aumento da concentração plasmática de glicose (Figura 54.8). Este hormônio aumenta a captação de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo. A insulina também estimula a incorporação de glicose em glicogênio no fígado e músculo

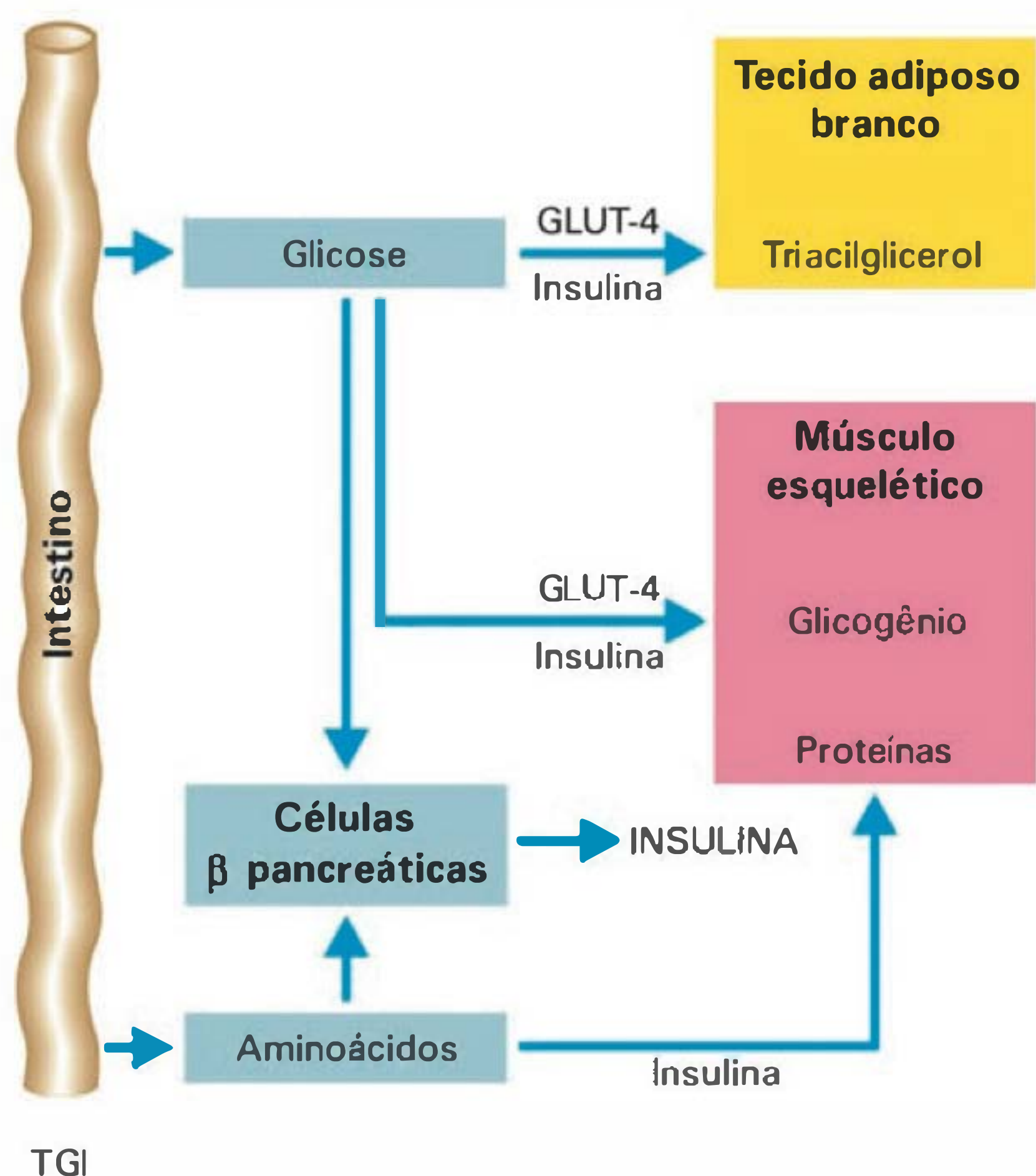


Fig. 54.7 Efeito da secreção de insulina no metabolismo de glicose e aminoácidos. GLUT-4: transportador de glicose 4.

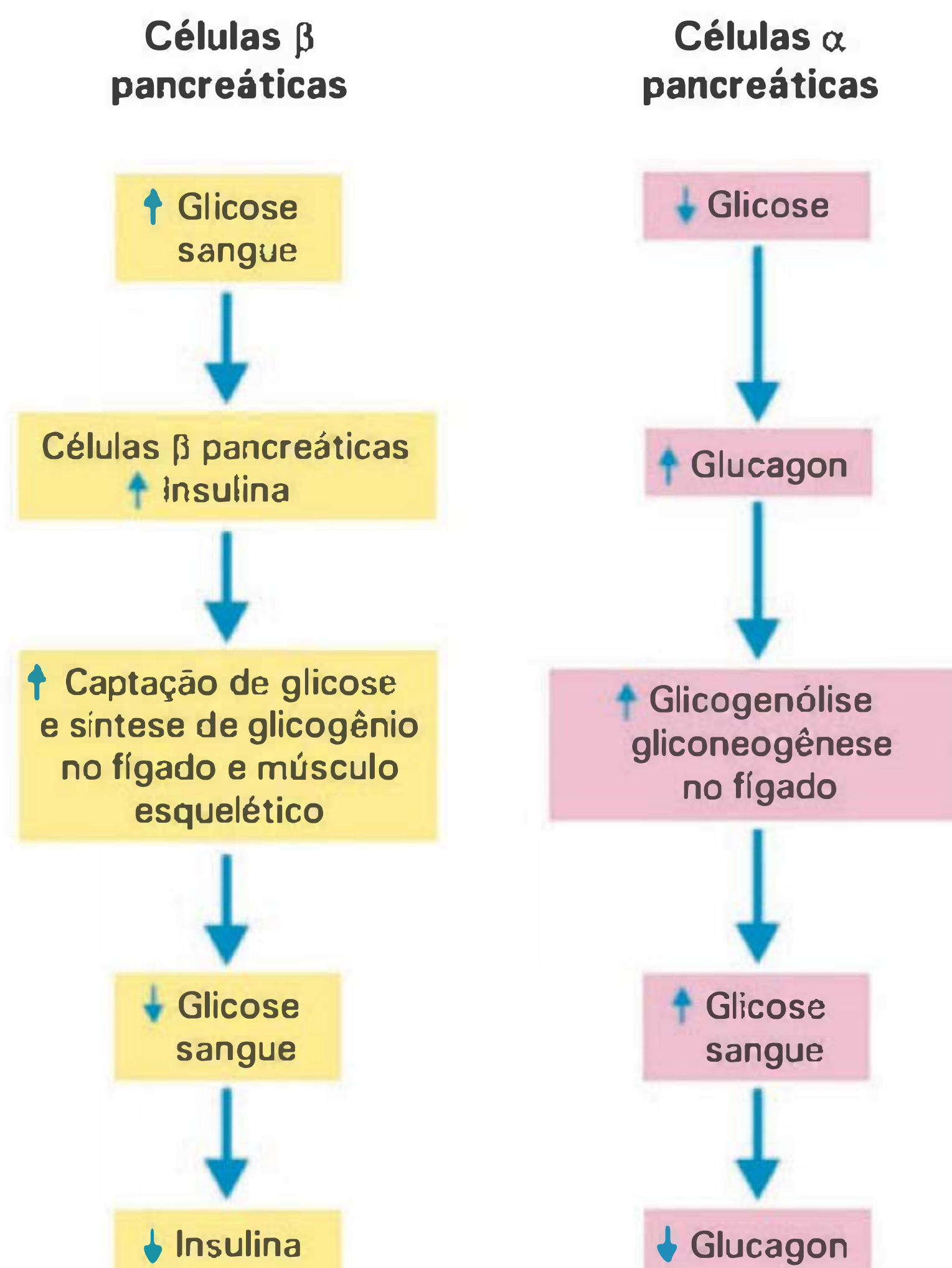


Fig. 54.8 Papel da insulina e glucagon na manutenção da glicemia.

esquelético. Desta maneira, a concentração plasmática de glicose diminui e, em consequência, a secreção de insulina também. O contrário ocorre com o glucagon. A secreção de glucagon é aumentada pelas células alfa pancreáticas quando a concentração de glicose no sangue diminui. Este hormônio estimula a degradação de glicogênio (glicogenólise) e a gliconeogênese no fígado, aumentando a produção de glicose, restabelecendo a sua concentração no plasma. Com isto, as concentrações plasmáticas de insulina, glucagon e glicose são mantidas em faixas relativamente estreitas e constantes.

Uma vez que insulina e glucagon apresentam efeitos opostos, a razão insulina/glucagon é considerada como parâmetro mais apropriado para a análise do estado metabólico do que as concentrações absolutas dos hormônios. Assim, no estado alimentado, a razão insulina/glucagon é alta, enquanto no jejum e exercício físico esta razão diminui.

Regulação hormonal durante o jejum

No período de jejum, ocorre redução da secreção de insulina por ação do sistema nervoso simpático através da noradrenalina atuando sobre receptores alfa-2 adrenérgicos, o que diminui a concentração de AMPc (adenosina monofosfato cíclica) nas células beta pancreáticas (Figura 54.8). A redução do conteúdo de AMPc causa diminuição da liberação de insulina, pois este é um estimulador importante da secreção desse hormônio. Além da diminuição da secreção de insulina, há aumento da secreção de vários hormônios chamados conjuntamente de contra-reguladores porque apresentam efeitos contrários à insulina. Ocorre elevação da secreção de glucagon pelas células alfa das ilhotas pancreáticas. Há aumento da liberação de adrenalina pela medula adrenal, cortisol pelo córtex adrenal e GH pela adeno-hipófise. Glucagon, adrenalina e cortisol são hormônios tipicamente

catabólicos pois, atuando conjuntamente, causam degradação de glicogênio, proteínas e triacilgliceróis. O glucagon estimula a glicogenólise hepática e a lipólise no tecido adiposo branco. O efeito do glucagon na degradação dos triacilgliceróis só é observado quando este é administrado em doses farmacológicas. A adrenalina estimula a glicogenólise hepática e muscular e a lipólise no tecido adiposo branco. O cortisol estimula a proteólise muscular e a lipólise no tecido adiposo branco. A administração simultânea de cortisol, adrenalina e glucagon causa efeito sinérgico no aumento da concentração plasmática de glicose. Portanto, como resultado do efeito concomitante dos hormônios nas vias metabólicas, há exacerbação da resposta glicêmica. O jejum também aumenta a produção de outro hormônio, o GH. Este hormônio, no entanto, não é exclusivamente catabólico. O GH ativa a lipólise no tecido adiposo branco, que é um efeito catabólico, mas estimula a síntese de proteínas no músculo esquelético, que é uma resposta anabólica.

REGULAÇÃO DA GLICONEOGENESE HEPÁTICA

A via de conversão de metabólitos não-glicídicos em glicose é denominada gliconeogênese (síntese de glicose nova), portanto, síntese de uma molécula de glicose que não existia anteriormente no organismo. Os precursores para a síntese de glicose pela gliconeogênese hepática são: glicerol (produto da lipólise no tecido adiposo branco), alanina e glutamina (produtos da proteólise no músculo esquelético) e lactato (produto do metabolismo anaeróbio em células como as hemácias e tecidos como o músculo esquelético branco). A oferta desses precursores regula de modo eficiente a atividade desta via metabólica. O piruvato é metabólito comum de lactato e alanina na via de

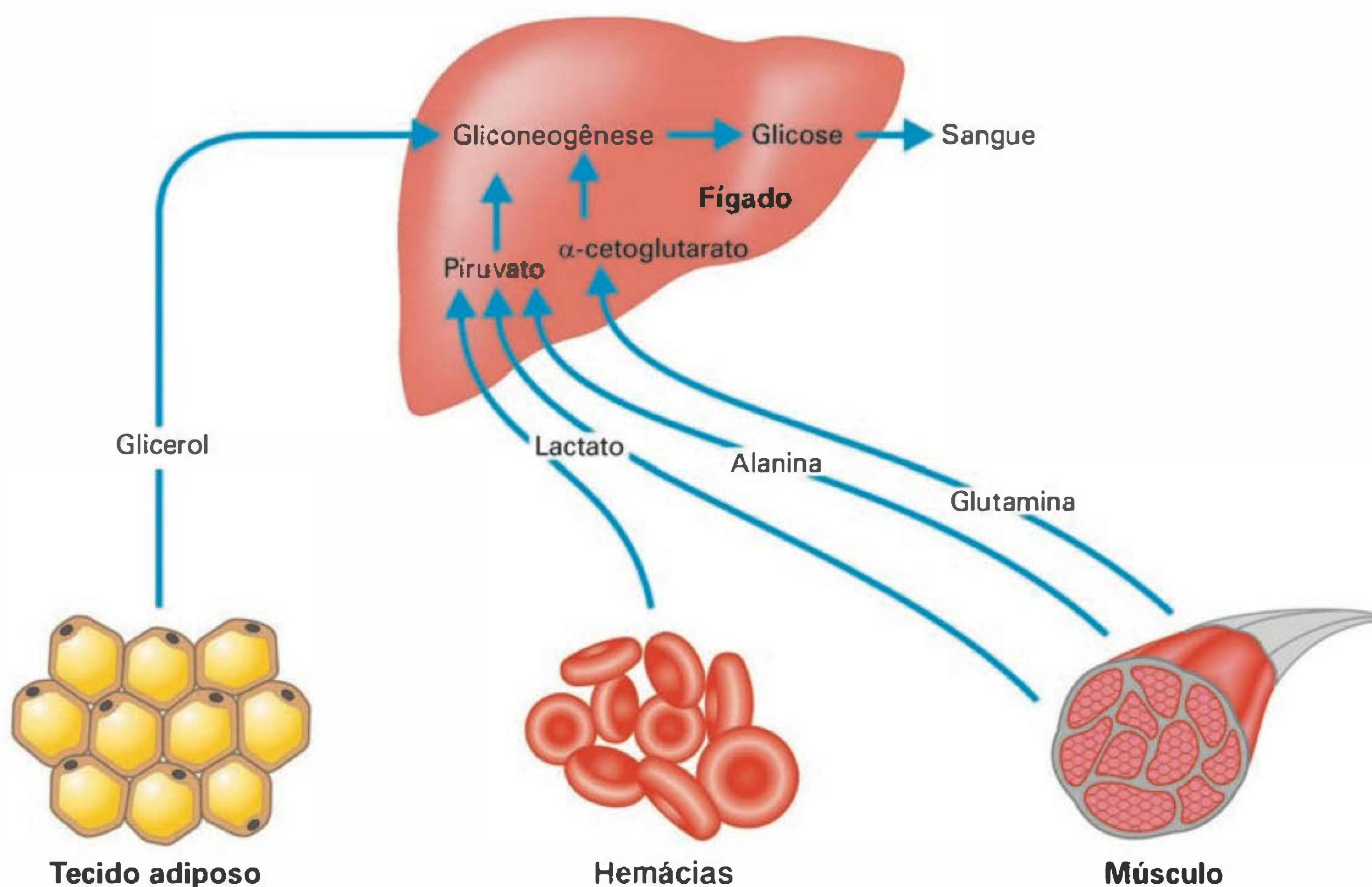


Fig. 54.9 Tecidos envolvidos na gliconeogênese hepática.

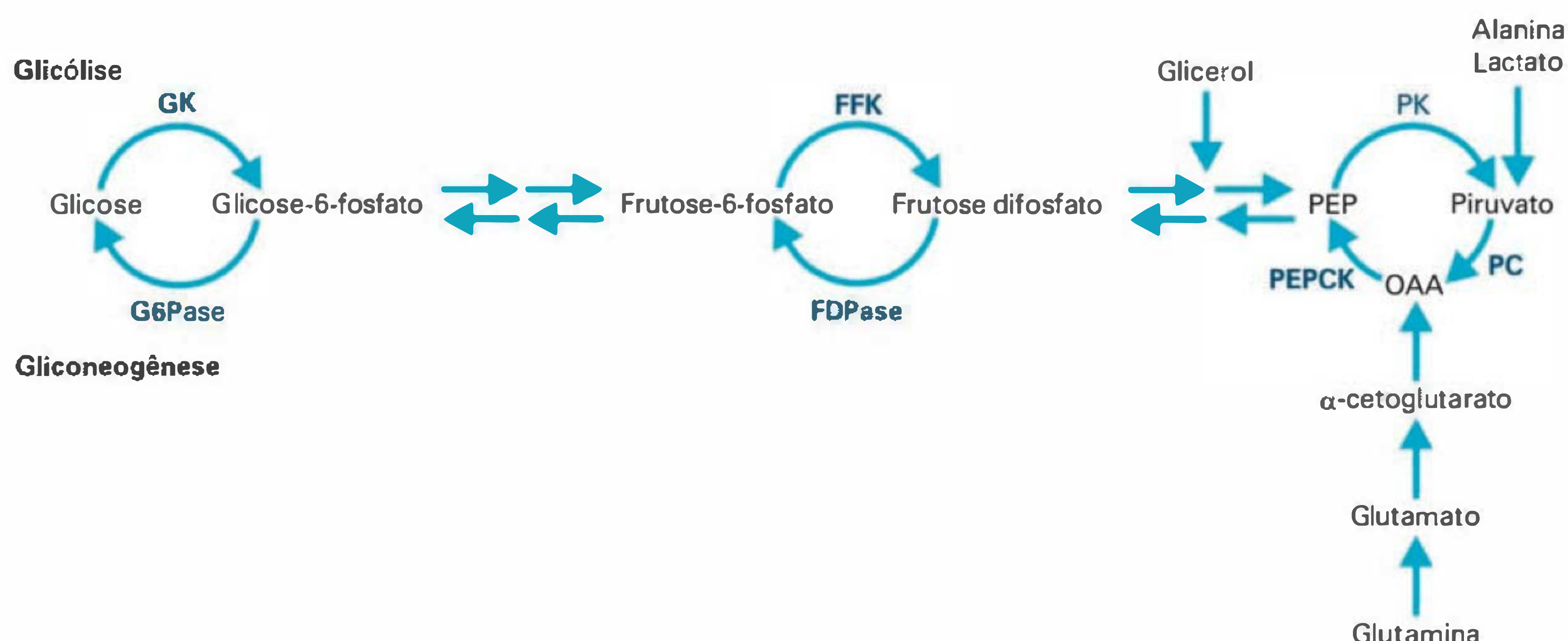


Fig. 54.10 Enzimas que fazem parte das vias glicolíticas e gliconeogênicas. GK: glicoquinase; G6Pase: glicose-6-fosfatase; FFK: fosfofrutoquinase; FDPase: frutose difosfatase; PK: piruvato quinase; PC: piruvato carboxilase; PEPCK: fosfoenolpiruvato carboxiquinase; PEP: fosfoenolpiruvato.

conversão destes em glicose pela gliconeogênese. O lactato proveniente dos sítios periféricos, a partir da metabolização da glicose, é convertido novamente em glicose no fígado. Este ciclo glicose-lactato é denominado **ciclo de Cori** (Figura 54.9).

De modo geral, pode-se dizer que a gliconeogênese é uma via de conversão de metabólitos com fluxo inverso ao que ocorre na via glicolítica (Figura 54.10). Considerando que os metabólitos envolvidos são os mesmos, a direção do fluxo pode ocorrer nos dois sentidos, dependendo da concentração dos intermediários das duas vias e da atividade das enzimas. Durante a produção de glicose pela gliconeogênese, várias reações são catalisadas pela mesma enzima, mas em sentido contrário ao da via glicolítica. Em 3 reações, no entanto, há uma enzima atuando na metabolização da glicose (glicólise) e outra na direção inversa (gliconeogênese), gerando glicose. Essas 3 reações são denominadas etapas reguladoras da gliconeogênese e as respectivas enzimas são consideradas como enzimas-chave desta via. Assim, o piruvato proveniente de ambos, lactato e alanina, é convertido em fosfoenolpiruvato (PEP) pela fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). Este é convertido em glicerol-fosfato que, subseqüentemente, produz frutose difosfato (FDP). A FDP gera frutose-6-fosfato por ação da frutose difosfatase (FDPase) e esta é convertida em glicose-6-fosfato (G6P). A G6P é convertida em glicose livre pela glicose-6-fosfatase. PEPCK, FDPase e G6Pase são as enzimas-chave da gliconeogênese. De modo correspondente, 3 enzimas atuam nas reações inversas, portanto, enzimas-chave da via glicolítica. A glicose é fosforilada a G6P no fígado por ação da glicoquinase (GK). Esta é convertida em frutose-6-fosfato pela isomerase e esta em FDP pela fosfofrutoquinase (FFK). A FDP segue por várias reações, até gerar PEP, que é convertido em piruvato pela piruvato quinase (PK). As enzimas GK, FFK e PK são consideradas enzimas-chave da glicólise no fígado. A atividade das enzimas-chave da gliconeogênese é estimulada por cortisol, glucagon, adrenalina e GH e inibida por insulina.

REGULAÇÃO DA GLICONEOGÊNESE RENAL

A regulação da gliconeogênese no rim ocorre por mecanismo completamente diferente daquele descrito para o fígado. As enzimas que participam da gliconeogênese renal são ativadas em pH ácido. A redução de pH aumenta a estabilidade do RNAm de enzimas-chave desta via como a PEPCK. Desta maneira, o RNAm pode ser traduzido mais vezes, formando, portanto, mais proteína, o que resulta em atividade maior da enzima. Desta maneira, o fluxo de consumo de glutamina para a produção de glicose é estimulado. Em condições de acidose metabólica, como ocorre no exercício intenso, pela produção aumentada de lactato e CO_2 , e no jejum prolongado, quando a produção dos corpos cetônicos aumenta muito, a atividade da gliconeogênese renal é estimulada. A gliconeogênese renal contribui de modo importante para a manutenção da glicemia no jejum prolongado.

A glutamina produzida no músculo esquelético é desaminada pela glutaminase dependente de fosfato no rim, gerando glutamato e amônia (NH_3). O glutamato é também desaminado, formando o alfa-cetoglutarato (também chamado de oxoglutarato) e amônia. O alfa-cetoglutarato é convertido em glicose pela gliconeogênese. A amônia reage com os íons hidrogênio e forma amônio (NH_4^+) que é eliminado na urina. Este é um mecanismo renal importante no controle do pH e, portanto, no equilíbrio ácido-base. Assim, a metabolização de glutamina pelo rim cumpre duas finalidades: o fornecimento de glicose e a eliminação de íons hidrogênio.

METABOLIZAÇÃO RENAL DA GLUTAMINA E CONTROLE DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE

Todos os segmentos do néfron sintetizam amônia a partir da glutamina mas os túbulos proximais e contorcidos distais são os que apresentam produção mais intensa. A captação de glutamina ocorre por transportadores específicos localizados nas membranas luminal e basolateral das células tubulares. Por sua vez, a passagem de glutamina para a matriz mito-

condrial também depende de transportadores específicos. Este processo é o passo limitante para a sua metabolização, pois a glutaminase dependente de fosfato está restrita às mitocôndrias nas células renais. A atividade dessa enzima é aumentada pela redução do pH. A atividade da glutaminase é mais elevada no córtex renal, que é o principal sítio de produção de amônia a partir da glutamina.

Nos rins, o ciclo de Krebs metaboliza o oxoglutarato, formado a partir de glutamato, passando por várias etapas até malato. No citossol, o malato pode ser convertido, pela ação da malato desidrogenase, em oxaloacetato, e este em fosfoenolpiruvato pela fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK). Esta enzima é modulada pelo estado ácido-base e pelo estado glicêmico do organismo. Assim, a metabolização renal de glutamina reduz a utilização de amônia e a produção de uréia, bem como diminui o requerimento de formação de glicose livre pelo fígado.

Na acidose metabólica, a liberação de glutamina em determinados tecidos ocorre de modo proporcional à captação e utilização desta pelos rins. A acidose também aumenta a liberação dos glicocorticóides, que incrementa a proteólise muscular, estimulando a liberação deste aminoácido pelo músculo esquelético. Períodos prolongados de acidose metabólica (como ocorre em diabetes e jejum) provocam aumento no fornecimento de glutamina para os rins. Durante os primeiros 2 a 7 dias de acidose metabólica, ocorre elevação marcante na capacidade dos rins em utilizar glutamina. Essas alterações ocorrem durante a acidose metabólica mas não são observadas na acidose respiratória.

GLUTAMINA E ALANINA: AMINOÁCIDOS PRODUZIDOS E LIBERADOS PELO MÚSCULO ESQUELÉTICO

O músculo esquelético produz e libera para a corrente sanguínea grandes quantidades de alanina e glutamina. Em consequência da degradação de proteínas, proteólise, esti-

mulada por cálcio e hormônios como o cortisol e hormônios tireoideanos, ocorre a liberação de aminoácidos que são então metabolizados no próprio tecido muscular. O músculo esquelético utiliza principalmente os aminoácidos de cadeia ramificada leucina, isoleucina e valina. O nome "cadeia ramificada" vem do fato de as cadeias carbônicas não serem retilíneas, apresentando ramificações de cadeias curtas de carbono. Esses aminoácidos são desaminados gerando amônia e metabólitos que são intermediários do ciclo de Krebs. Os intermediários são então oxidados no ciclo de Krebs, produzindo CO_2 . A amônia formada, no entanto, não pode permanecer no tecido muscular, pois é tóxica. A célula muscular incorpora, então, a amônia em produtos provenientes da metabolização da glicose. A amônia é incorporada em piruvato, formando alanina, e em alfa-cetoglutarato, formando glutamato, que depois recebe mais uma molécula de amônia, produzindo glutamina. Alanina e glutamina são, então, liberadas para a corrente sanguínea, indo para outros tecidos.

A glutamina que é liberada predominantemente pelo músculo esquelético, mas também por pulmão e fígado, é utilizada pelo rim, intestino, leucócitos (linfócitos, macrófagos e neutrófilos) e pelo sistema nervoso (Figura 54.11). Há evidência de que também tecido adiposo pode produzir e utilizar glutamina. O fígado utiliza glutamina quando a oferta de amônia é baixa e produz este aminoácido quando tem mais amônia disponível.

A alanina vai principalmente ao fígado, sendo convertida em glicose pela gliconeogênese. Essa conversão de alanina em glicose é muito importante no jejum. Uma vez que a glicose é utilizada para formar alanina no músculo e este aminoácido é convertido em glicose no fígado, denominou-se esta conversão entre metabólitos de **ciclo alanina-glicose**.

A glutamina é o aminoácido mais abundante do organismo. A sua concentração no sangue é bastante elevada, cerca de 0,6 a 1 mM. A alanina é o segundo aminoácido mais abundante e sua concentração no sangue é de cerca

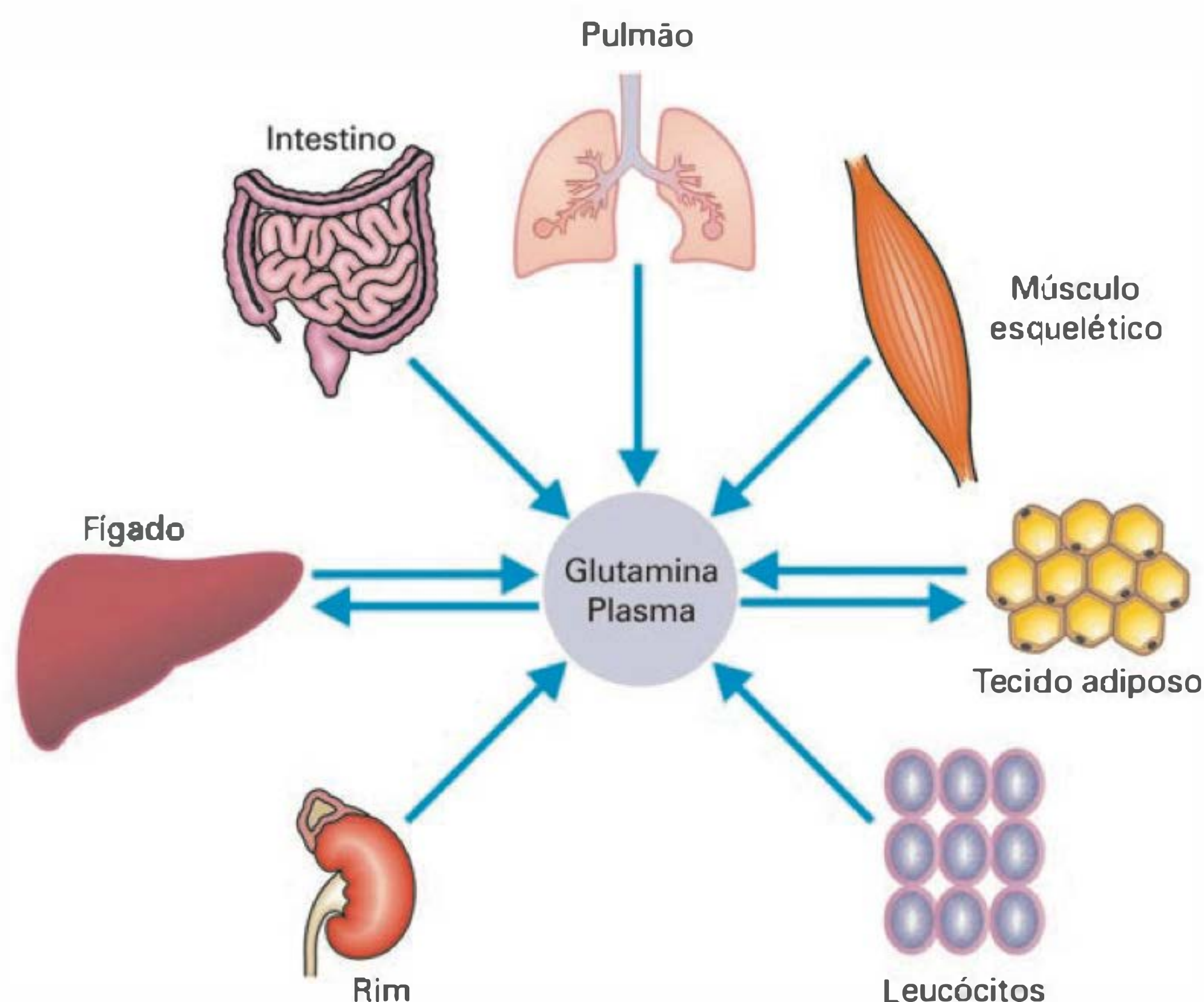


Fig. 54.11 Representação esquemática do fluxo de glutamina entre órgãos no estado alimentado.

de 0,1 mM. A concentração de glutamina no plasma corresponde a 20% daquela de glicose (próximo de 1 mM). É interessante mencionar que, embora a concentração deste aminoácido seja elevada no sangue, a glutamina proveniente da dieta não atinge a corrente sanguínea. A glutamina presente nos alimentos que ingerimos é utilizada na sua totalidade pelas células do epitélio intestinal. Essas células precisam de glutamina para manter a sua atividade proliferativa intensa, pois este aminoácido é precursor de bases púricas e pirimídicas, que são componentes das moléculas de DNA e RNA. Portanto, são importantes para produzir células-filhas quando da divisão celular. O epitélio intestinal apresenta atividade proliferativa muito intensa, pois é totalmente renovado a cada 3 dias no homem. As células mortas são lançadas para a luz intestinal, sendo degradadas pelas enzimas digestivas. A necessidade do epitélio intestinal pela glutamina é tão elevada que, quando esta não é fornecida na dieta, como no caso de pacientes que não podem se alimentar, esse aminoácido passa a ser obtido do sangue. Como consequência da elevada metabolização intestinal de glutamina, a fonte mais importante desse aminoácido para a corrente sanguínea é o músculo esquelético. A manutenção da concentração plasmática de glutamina é importante para os tecidos que produzem glicose, o fígado e o rim, mas também para outros tecidos. A glutamina é precursora importante de neurotransmissores no sistema nervoso central, formando glutamato e aspartato. Esse aminoácido também é utilizado pelo tecido adiposo e células endoteliais dos vasos sanguíneos. Sobretudo, a glutamina é fundamental para a função dos leucócitos, linfócitos, macrófagos e neutrófilos. Nas condições em que a concentração plasmática de glutamina diminui, a função dos leucócitos é deficiente, resultando em aumento e agravamento de infecções. Por isso, esse aminoácido deve ser administrado a pacientes em estados críticos como queimados e aqueles submetidos a operações extensas.

Em pacientes com câncer, a glutamina é utilizada intensamente pelas células neoplásicas, que apresentam atividade proliferativa intensa. Nessas condições, a utilização total de glutamina pelo organismo é enormemente aumentada. Como consequência, o músculo esquelético passa a apresentar proteólise intensa, produzindo mais glutamina para suprir as necessidades aumentadas do organismo. Como agravante, esse estado metabólico é normalmente acompanhado por anorexia (falta de apetite) devido ao efeito de citocinas produzidas pelos leucócitos como consequência da presença do tumor sobre os centros da fome no hipotálamo. A associação de catabolismo muscular intenso e redução da ingestão de alimentos leva ao estado de **caquexia**. Esse estado caquético é responsável por cerca de 70% das mortes de pacientes com câncer e se caracteriza por perda de peso intensa com o aparecimento de infecções secundárias.

IMPORTÂNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATASE PARA A PRODUÇÃO DE GLICOSE NO ORGANISMO

A glicogenólise no músculo esquelético fornece glicose-1-fosfato e, posteriormente, glicose-6-fosfato para ser metabolizada no próprio tecido. O músculo esquelético não libera glicose para a corrente sanguínea. A incapacidade

do músculo de produzir glicose livre, sem estar ligada ao fosfato, é devida à falta da enzima glicose-6-fosfatase nesse tecido. Esta enzima remove o grupamento fosfato da molécula de glicose-6-fosfato. O grupamento fosfato torna a molécula de glicose-6-fosfato impermeável à membrana plasmática. A glicose gerada a partir da reação da glicose-6-fosfatase atravessa a membrana plasmática através de transportador, indo para o sangue. Esta enzima é encontrada somente no fígado e tecido renal. Portanto, somente esses dois órgãos podem fornecer glicose ao sangue e manter a glicemia constante.

A GLICOQUINASE COMO SENSOR DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE GLICOSE

A hexoquinase e a glicoquinase catalisam a mesma reação, a conversão de glicose em glicose-6-fosfato. Deve-se mencionar que a glicose precisa ser fosforilada para ser metabolizada. A hexoquinase é encontrada em todos os tecidos, enquanto a glicoquinase está presente no fígado e nas ilhotas pancreáticas somente. A hexoquinase apresenta K_m de 0,1 mM, enquanto o K_m da glicoquinase é de cerca de 10 mM. Assim, na concentração fisiológica de glicose (5 mM), a hexoquinase está na sua atividade máxima. Nessas mesmas condições, a atividade da glicoquinase é cerca de metade daquela observada quando o valor do K_m é atingido. Há, portanto, muito o que aumentar na atividade da glicoquinase em função da oferta de maior quantidade de glicose. Desta maneira, o fígado e as ilhotas pancreáticas podem fosforilar mais glicose quando a concentração plasmática desta aumenta. A produção de maior quantidade de glicose-6-fosfato faz com que hepatócitos (as células do fígado) e células beta pancreáticas passem a utilizar (armazenar e oxidar) mais glicose quando a oferta desta aumenta no plasma.

Essa reserva de atividade da glicoquinase para fosforilar glicose confere a essa proteína a denominação de “sensor de glicose”. Sensor porque consegue trabalhar mais quando a oferta de glicose aumenta. Portanto, desempenha uma função crucial no controle da glicemia. O aumento na oferta de glicose, por exemplo, após as refeições em que a concentração deste metabólito no plasma aumenta para 8,3 mM, induz captação pelo fígado, acumulando glicogênio, e aumenta a secreção de insulina como resultado da sua metabolização nas células beta pancreáticas. Estas são as características que garantem o papel central das células beta pancreáticas no controle da glicemia, liberando insulina quando e na quantidade em que esta é necessária. Se as células beta pancreáticas tivessem hexoquinase, oscilações na concentração plasmática de glicose não seriam “percebidas” e, portanto, não haveria secreção de insulina para corrigir as variações plasmáticas. Por sua vez, o fígado atua como um glicostato (uma analogia ao termostato no controle da temperatura) do organismo, pois capta mais glicose quando a oferta é alta e libera glicose quando ocorre redução da glicemia.

INTERAÇÕES ENTRE TECIDOS E O CONTROLE HORMONAL

No estado alimentado, ocorre aumento na secreção de insulina. Por sua vez, os hormônios contra-reguladores como

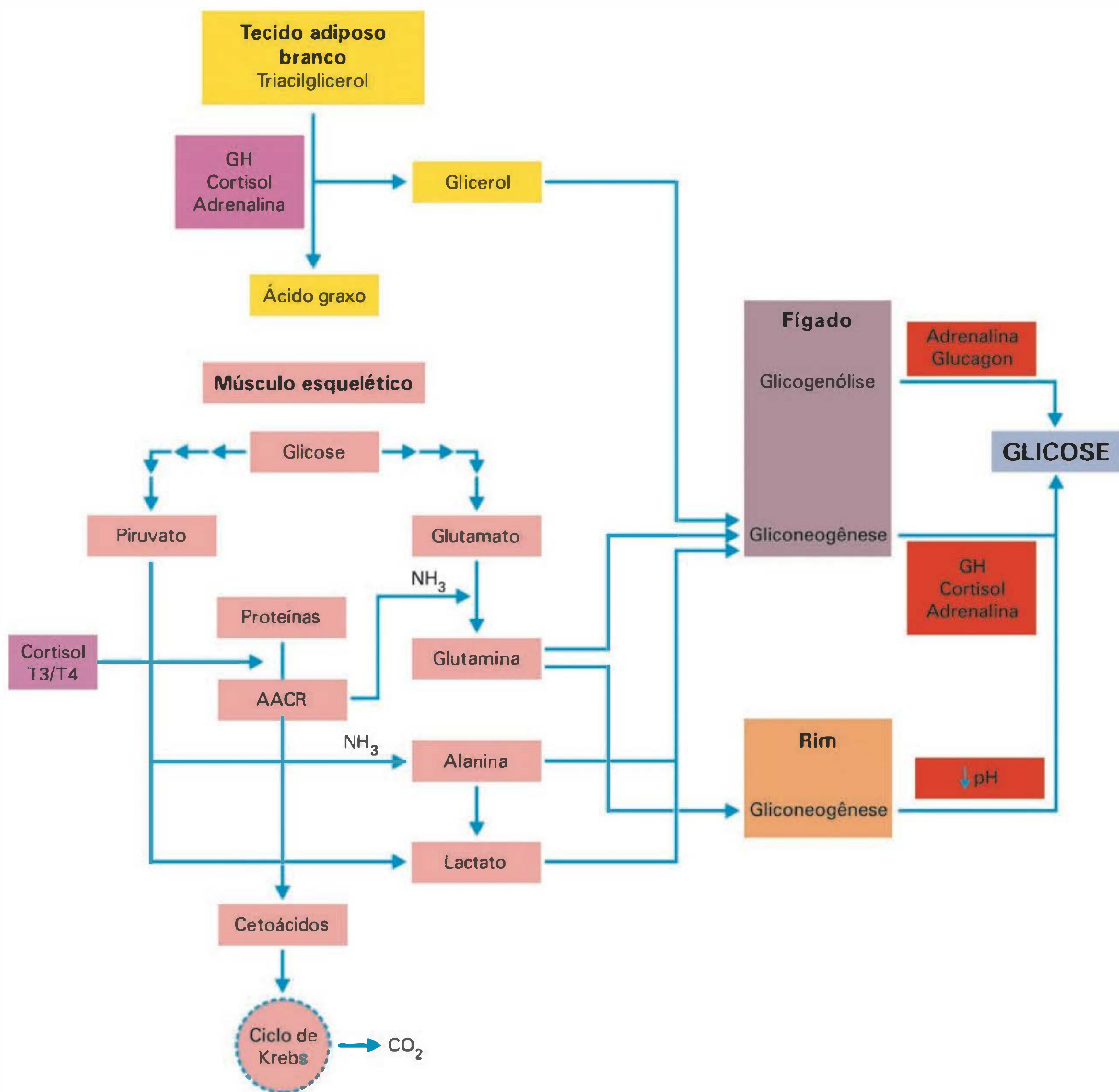


Fig. 54.12 Hormônios que regulam o metabolismo do tecido adiposo, fígado e músculo esquelético durante o jejum. GH: hormônio do crescimento; AACR: aminoácidos de cadeia ramificada.

cortisol, GH, adrenalina e glucagon apresentam-se em concentrações reduzidas (Figuras 54.12 e 54.13). Como descrito anteriormente, a insulina é um hormônio anabólico e leva a um aumento na captação de glicose e aminoácidos pelos tecidos e acúmulo desses em macromoléculas tais como proteínas, glicogênio e triacilgliceróis. Concomitantemente, a insulina reduz a mobilização e degradação dessas macromoléculas acumuladas nos tecidos. Portanto, no período pós-refeição, os tecidos não fazem troca de metabólitos entre si, havendo fundamentalmente remoção de metabólitos da corrente sanguínea que são armazenados nos tecidos por ação da insulina.

No jejum, a fonte imediata de glicose ao organismo é a degradação de glicogênio hepático (glicogenólise) como consequência do efeito de adrenalina e glucagon. A lipólise

no tecido adiposo, estimulada por GH, cortisol e adrenalina, libera ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos são utilizados pelos tecidos como substrato energético, reduzindo o consumo de glicose. O glicerol é convertido em glicose no fígado pela gliconeogênese. Esta via é estimulada por GH, cortisol, adrenalina e glucagon. A proteólise no tecido muscular esquelético (ativada por cortisol e pelos hormônios tireoidianos) libera alanina e glutamina. A alanina é convertida em glicose no fígado. A glutamina é utilizada por vários tecidos e células (como os leucócitos) mas também gera glicose no fígado e rim pela gliconeogênese. Diferentemente do fígado, em que a regulação ocorre por ação de hormônios, a gliconeogênese renal é ativada quando ocorre redução do pH. Essa interação metabólica entre os tecidos, orquestrada por ação dos hormô-

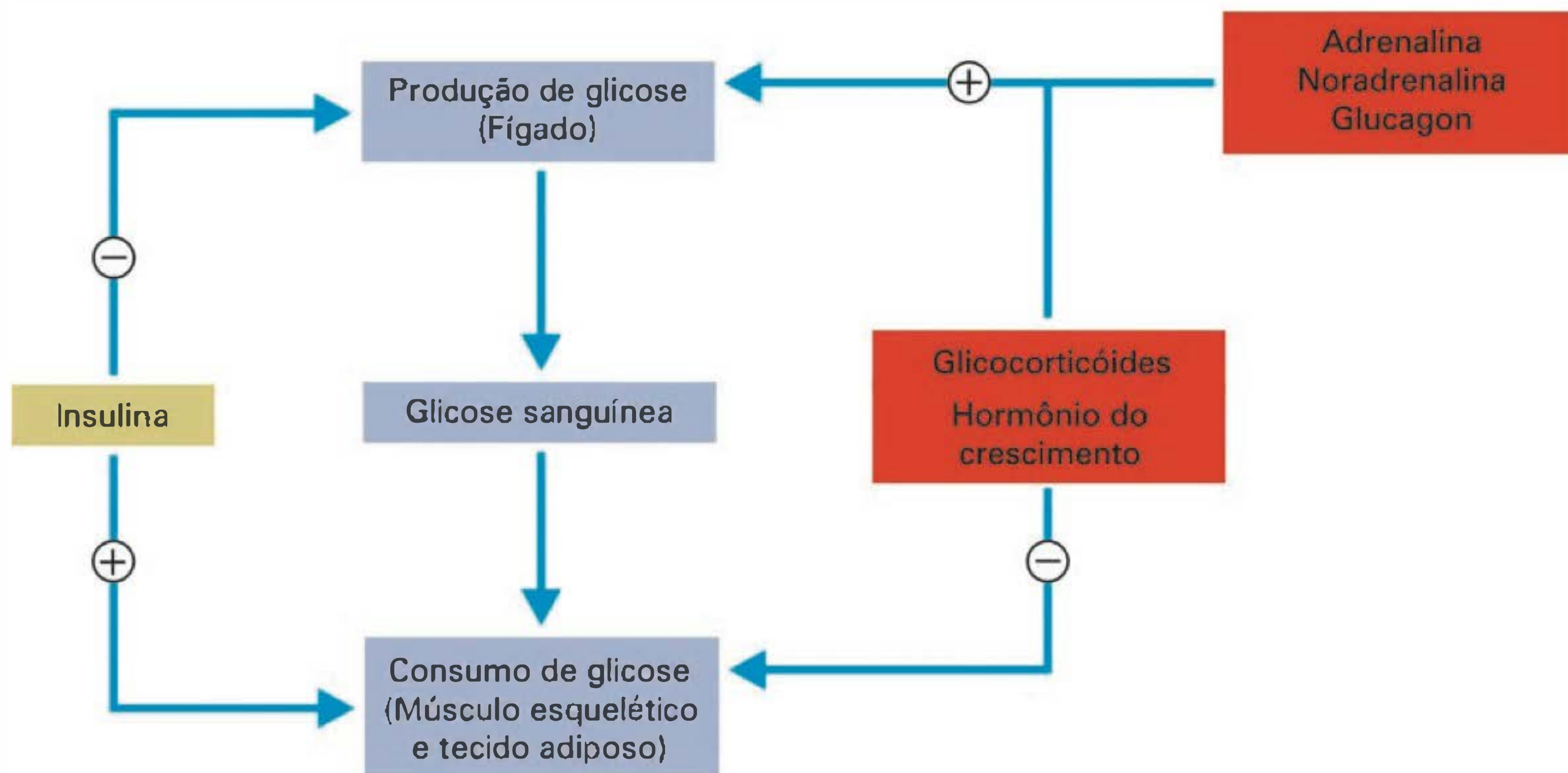


Fig. 54.13 Regulação hormonal da produção de glicose no fígado e do seu consumo pelo músculo esquelético e tecido adiposo.

nios, garante a manutenção constante das concentrações plasmáticas de glicose em condições de consumo elevado desta, como no exercício físico intenso.

ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

As alterações metabólicas induzidas pelo exercício físico apresentam várias similaridades com aquelas observadas durante o jejum. Contudo, a contribuição dos substratos para a produção de ATP no músculo esquelético varia de acordo com a intensidade e a duração do esforço físico (Figura 54.14). O esforço físico caracteriza-se por uma fase

de **anaerobiose** (no início) seguida de **aerobiose**. Durante exercício muito intenso e de curta duração (30 segundos), a creatina-fosfato e o ATP são as fontes principais de energia. Com a persistência do esforço físico intenso (além de 2 minutos em uma corrida, por exemplo), o glicogênio muscular passa a ser o metabólito energético mais importante, gerando glicose-6-fosfato, que passa a ser metabolizada na via glicolítica e produz lactato. A saída do lactato para o sangue impede que este metabólito seja armazenado no músculo, o que leva à fadiga muscular. Esta é a fase anaeróbia da atividade física.

Para exercícios menos intensos e de longa duração, o músculo esquelético utiliza a oxidação aeróbia dos ácidos

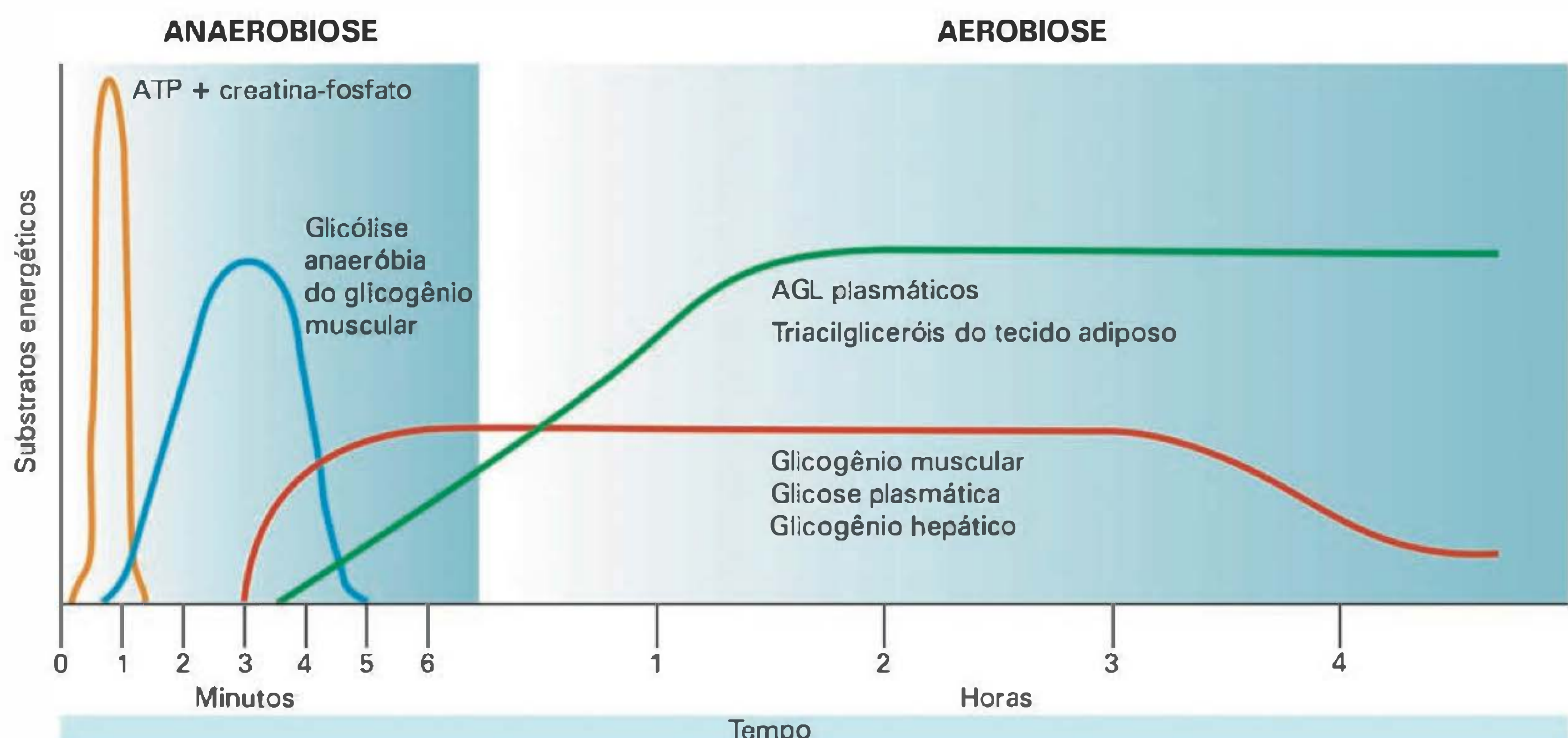


Fig. 54.14 Substratos energéticos utilizados pelo músculo esquelético durante os períodos de anaerobiose e aerobiose do exercício físico. AGL: ácidos graxos livres.

graxos como principal fonte de ATP. Nesse tipo de esforço físico, o músculo, além de utilizar o glicogênio intramuscular, capta grandes quantidades de glicose da corrente sanguínea (pode aumentar em até 30 vezes após alguns minutos de exercício). Esse aumento na utilização de glicose pelo músculo esquelético ocorre devido à transferência dos transportadores de glicose (GLUT-4) para a membrana plasmática como consequência da própria contração muscular. Para garantir o fornecimento de glicose ao organismo nesta condição em que a demanda está substancialmente aumentada, ocorre maior produção de glicose no fígado. Uma fonte importante e inicial de glicose no fígado durante o exercício é a glicogenólise. Outra fonte de glicose é a gliconeogênese hepática. A atividade das enzimas-chave desta via, como a PEPCK, é aumentada como resultado do efeito do sistema nervoso simpático (SNS) e de hormônios gliconeogênicos. A oferta de glicose ao organismo é um fator limitante do desempenho e da resistência ao esforço físico. A ingestão de refeições ricas em carboidratos por vários dias antes de competições importantes provoca aumento das reservas de glicogênio no músculo esquelético e fígado, elevando o período de resistência ao esforço.

A ativação e inibição das vias metabólicas descritas ocorrem como consequência das alterações hormonais e nervosas durante o exercício físico. A estimulação do SNS causa degradação de glicogênio no fígado e de triacilgliceróis no

tecido adiposo, gerando glicose e ácidos graxos, respectivamente. O SNS reduz a secreção de insulina e aumenta a de glucagon. Além disso, ocorre também aumento na secreção de cortisol pelo córtex da glândula adrenal. Como consequências dessas alterações hormonais, há estimulação das vias catabólicas com degradação de glicogênio, triacilgliceróis e proteínas. Assim, o SNS e os hormônios citados orquestram as alterações metabólicas que asseguram a manutenção da glicemia, mesmo em uma condição de intensa utilização desse metabólito pelo organismo, em especial pelo tecido muscular esquelético.

LEITURA ADICIONAL

1. Cipriano-Brito S, Festuccia WL, Kawashita NH, Moura MF, Xavier AR, Garófalo MA, Kettelhut IC, Migliorini RH. Increased glyceroneogenesis in adipose tissue from rats adapted to a high-protein, carbohydrate-free diet: role of dietary fatty acids. *Metabolism*, 2006; 55:84-89.
2. Curi R. *Glutamina – Metabolismo e Aplicações Clínicas e no Esporte*. Sprint, 2000.
3. Curi R, Pompéia C, Miyasaka CK, Procopio J. *Entendendo a Gordura*. Manole, 2002.
4. Marks DB, Marks AD, Smith CM. *Basic Medical Biochemistry*. Williams & Wilkins, 1996.
5. Newsholme EA, Leech AR. *Biochemistry for the Medical Sciences*. John Wiley & Sons, 1993.

REPRODUÇÃO MASCULINA

Luiz Cláudio Fernandes

Diferenciação sexual

- Sexo genético
- Sexo gonadal
- Sexo fenotípico
- Sexo psicosssexual

Trato reprodutor masculino**Espermatogênese****Testosterona**

- Ações da testosterona

Controle da atividade reprodutora

- Sêmen
- Ereção
- Ejaculação
- Vasectomia

(região do cromossoma Y determinante de sexo), localizado na ponta do braço curto do cromossoma Y. O produto de sua expressão é uma proteína regulatória ligante ao DNA denominada **fator determinante testicular** (TDF). TDF liga-se ao DNA de maneira seqüencial específica (A/TAACAAT) e inicia a transcrição de uma cascata de genes necessários para a diferenciação testicular. Até o momento, quase todas as mutações descritas em fêmeas 46,XY com disgenesia gonadal ocorreram nos nucleotídeos do gene SRY que codificam a região de ligação da proteína SRY com o DNA. Em contraposição, a fêmea genética tem ausência do gene determinante de testículo e, como resultado, a gônada indiferenciada desenvolve-se em ovários. Um número muito pequeno de mulheres tem o cromossoma Y, porém apresenta ausência de SRY; poucos homens têm ausência do cromossoma Y, porém têm o SRY em outro cromossoma.

DIFERENCIAÇÃO SEXUAL

As diferenças sexuais entre machos e fêmeas dependem, basicamente, das diferenças de seus cromossomas. Em adição aos 22 pares de cromossomas autossômicos, na maioria das espécies de mamíferos, a fêmea tem dois cromossomas sexuais X e o macho um cromossoma sexual X e outro Y. O padrão de cromossoma sexual pode ser determinado pelo exame de esfregaço celular em que a fêmea pode ser convenientemente reconhecida pela presença de um pedaço extra de cromatina (um cromossoma X inativo), denominado **cromatina sexual** ou **corpúsculo de Barr**. A maioria das anormalidades sexuais, tais como XXY (síndrome de Klinefelter) e XO (síndrome de Turner) resulta em desenvolvimento incompleto das gônadas. Os padrões XXX (superfêmea) e XYY (supermacho), contudo, não parecem ser caracterizados por desenvolvimento sexual anormal.

Sexo genético

Em humanos, as gônadas indiferenciadas em ambos os sexos são idênticas até a sexta semana de vida fetal, quando se inicia o processo de diferenciação. O **sexo genético** (genótipo) ou macho genético depende da presença do **gene SRY**

Sexo gonadal

A presença de testículos ou ovários definirá o **sexo gonadal** ou **gonádico** em que, nos testículos, teremos a presença de células germinativas, células de Sertoli e células de Leydig e nos ovários teremos células germinativas, células da granulosa e células da teca.

Sexo fenotípico

Na sexta semana, o feto tem ductos genitais primordiais para ambos os sexos, ductos de Wolff para macho e ductos de Müller para fêmea (Figura 55.1). Assim, as características físicas do trato genital interno e externo definirão o **sexo fenotípico**. O testículo em desenvolvimento apresenta as células de Leydig e as de Sertoli. As células de Leydig secretam testosterona que induz a diferenciação dos **ductos de Wolff** em genitália interna masculina (epidídimo, ducto deferente, vesículas seminais e próstata). Já as células de Sertoli sintetizam e secretam um hormônio peptídico denominado **hormônio inibidor mülleriano** (ou **hormônio anti-mülleriano**), o qual inibe o desenvolvimento dos **ductos de Müller**, que se diferenciam em genitália interna feminina (trompas de Falópio, útero e terço superior da vagina). No feto feminino, a ausência de testosterona e do hormônio

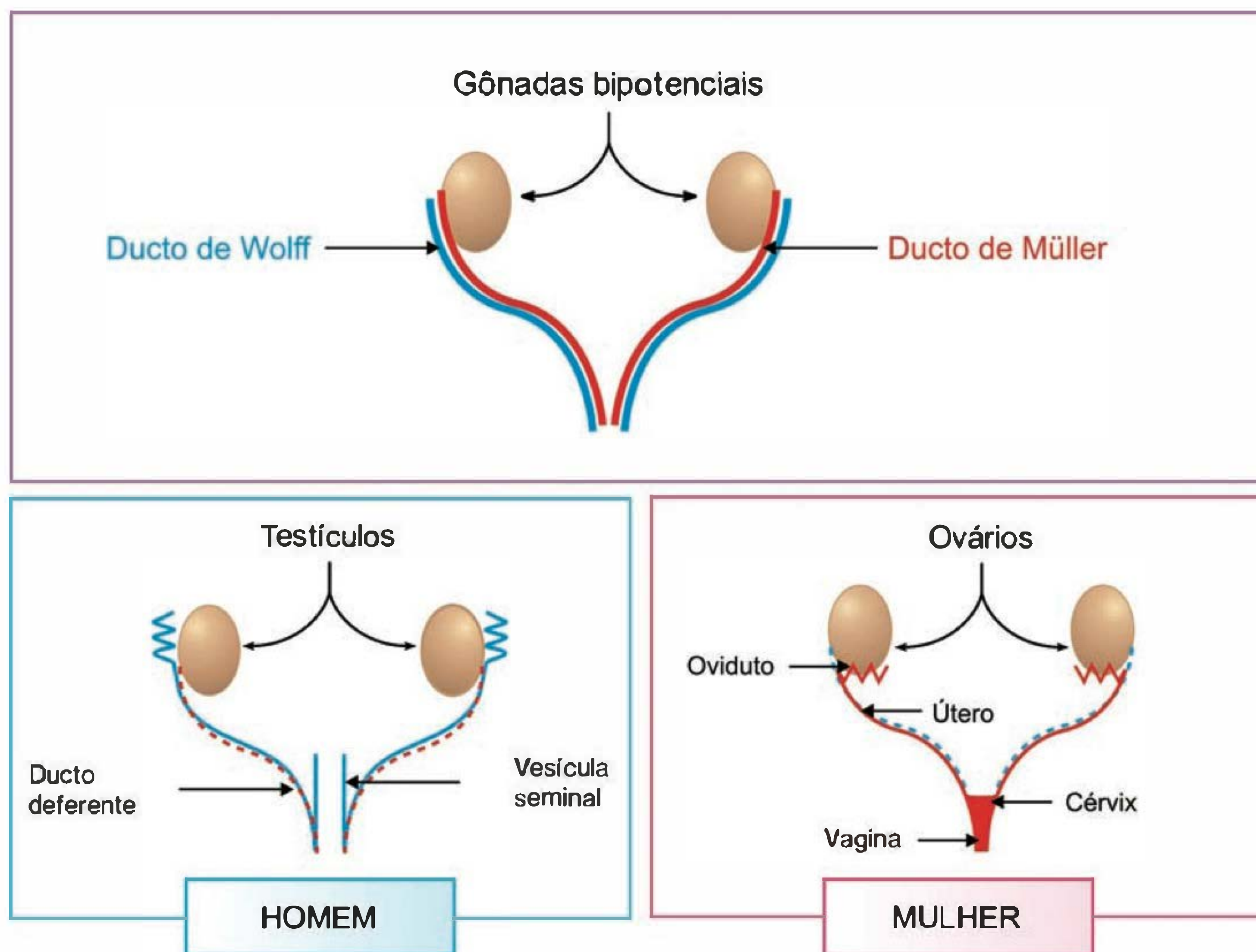


Fig. 55.1 Diferenciação embrionária dos tratos reprodutores masculino e feminino.

antimülleriano permite o desenvolvimento do ducto de Müller e a atrofia do ducto de Wolff.

A genitália externa e o trato genital interno de ambos os sexos também têm o potencial de se desenvolver em ambos os sexos nesse estágio de desenvolvimento. Nos machos, os hormônios androgênicos produzidos pelo testículo promovem o desenvolvimento da genitália externa para o fenótipo masculino (saco escrotal e pênis), ao passo que a ausência desses hormônios induz o desenvolvimento de genitália externa feminina (clitóris, pequenos e grandes lábios e os dois terços inferiores da vagina). A secreção de testosterona e de hormônio inibidor mülleriano é necessária porém insuficiente para o desenvolvimento do fenótipo masculino. Além da produção de hormônios pelo organismo em desenvolvimento, os tecidos devem também possuir receptores androgênicos para responder aos hormônios sexuais masculinos. A ausência desses receptores provoca um defeito conhecido como **feminização testicular** (síndrome da insensibilidade a andrógenos), na qual o macho genético apresentará fenótipo feminino com testículos abdominais. Além disso, alguns tecidos fetais masculinos requerem testosterona para sua diferenciação enquanto outros requerem di-hidrotestosterona (p. ex., próstata e pênis ao redor da 9^a-10^a semana de gestação). A conversão de testosterona para diidrotestosterona (DHT) é catalisada pela enzima 5 α -redutase. Na deficiência desta enzima, os machos possuirão testículos porém apresentarão ausência de glândula prostática e a genitália externa assemelhar-se-á à de fêmeas. Um outro defeito causado por erro congênito no metabolismo é a hiperplasia adre-

nal genital (síndrome adrenogenital), a qual está associada com masculinização do feto feminino. Na realidade, uma das enzimas envolvidas na síntese de cortisol está ausente, levando à secreção aumentada de ACTH pela adeno-hipófise e, conseqüentemente, produção excessiva de andrógenos adrenais. O tratamento com glicocorticóides corrige a deficiência enzimática e também suprime a secreção excessiva de ACTH. O mesmo fenômeno pode ser observado se ocorrer o desenvolvimento, nesta fase, de tumor secretor de andrógenos.

Sexo psicosssexual

Na puberdade temos a expressão da diferenciação **psicosssexual**, a qual tem sido classificada em quatro grandes categorias: (a) identidade sexual, em que o indivíduo se autodefine como macho ou fêmea; (b) papel sexual, que significa expressar os comportamentos nos quais machos e fêmeas se diferenciam; (c) orientação sexual, que é a escolha do parceiro sexual; e (d) diferenças cognitivas.

Há evidências de que a identidade sexual não é determinada primariamente pelos cromossomos sexuais nem somente pela exposição pré-natal aos esteróides sexuais. De fato, isto é sinalizado pós-nascimento por palavras, atitudes e comparações de um indivíduo com outro. Em adição, o comportamento sexual masculino e o padrão masculino de secreção de gonadotrofinas são devidos às ações dos hormônios masculinos sobre o cérebro no início de seu desenvolvimento.

Em ratos, os andrógenos têm grande produção durante a última semana de gestação e a primeira semana pós-

nascimento. Isto, como consequência, provoca mudanças significativas nas estruturas neurais e, posteriormente, no comportamento. O córtex pré-frontal e o hipotálamo de ratos machos diferem estruturalmente dos de fêmeas ou de ratos machos que não tenham sido expostos a andrógenos durante o desenvolvimento. Em adição, machos expostos a baixa concentração de andrógenos durante o desenvolvimento comportam-se como fêmeas.

A cópula em ratos está vinculada à área pré-óptica do hipotálamo. Isto foi demonstrado por Gorski e colaboradores em 1984, que encontraram núcleos nesta área aproximadamente cinco vezes maiores em machos do que em fêmeas. De fato, o dimorfismo sexual da área pré-óptica hipotalâmica pode ser modificado pelos hormônios sexuais durante o desenvolvimento. Castração de machos, logo após o nascimento, induz o desenvolvimento de uma área pré-óptica menor. Por outro lado, o tratamento de fêmeas com testosterona aumenta o tamanho desta área.

Outra área envolvida no comportamento sexual é a amígdala, pois a testosterona, ao atuar sobre ela, desencadeia a motivação para buscar atividade sexual. Assim, o hipotálamo controla o comportamento de cópula em machos e fêmeas e a amígdala tem papel fundamental para desencadear a motivação sexual de homens e mulheres.

Após o nascimento, o desenvolvimento do trato reprodutor fica quiescente até a puberdade. Então, devido à maturação do eixo hipotálamo-hipófise, os órgãos sexuais são reativados pela secreção aumentada de gonadotrofinas hipofisárias. A puberdade coincide com o crescimento acelerado do corpo e o desenvolvimento das características sexuais secundárias. O início da puberdade usualmente ocorre ao redor dos 11 anos em meninas e 12 anos em meninos, embora isto possa variar consideravelmente, dependendo de influências ambientais e genéticas. A maturidade sexual é identificada pelo primeiro sangramento nas

meninas (menarca) e em meninos pela primeira ejaculação. Ao redor dos 50 anos de idade ocorre a menopausa nas mulheres: os ovários não mais respondem às gonadotrofinas hipofisárias, os ciclos sexuais gradualmente desaparecem e cessa a menstruação. Em contraste, a produção de espermatozóides (média de 200 milhões por dia) e de testosterona em machos continua por toda a vida, embora ela diminua gradualmente.

TRATO REPRODUTOR MASCULINO

Na puberdade, a espermatogênese e a produção de testosterona nos testículos ocorrem continuamente. Essas duas funções são controladas pelo eixo hipotálamo-hipófise por meio da liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) pela adeno-hipófise. Testosterona tem efeito negativo sobre a secreção das gonadotrofinas e também promove o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino, a produção de espermatozóides e das características sexuais secundárias.

O trato reprodutor masculino é composto por um sistema de ductos, glândulas e pênis. Os **órgãos reprodutores primários ou gônadas** dos machos são os testículos, os quais produzem espermatozóides e o hormônio sexual masculino, testosterona. Em adição, há os ductos reprodutores acessórios que armazenam e transportam os espermatozóides para o exterior do organismo e as **glândulas acessórias** (vesícula seminal, glândulas prostática e bulbouretral), as quais estão envolvidas na secreção de fluido seminal (Figura 55.2). Ao redor da décima sétima semana de gestação, os dois testículos em desenvolvimento passam da cavidade abdominal para a cavidade do saco escrotal. A não migração dos testículos para o escroto (**criptorquidismo**) pode resultar em infertilidade porque os testículos não se desenvolverão apropriadamente. Além disso, a produção de espermatozóides (**espermatogênese**) depende

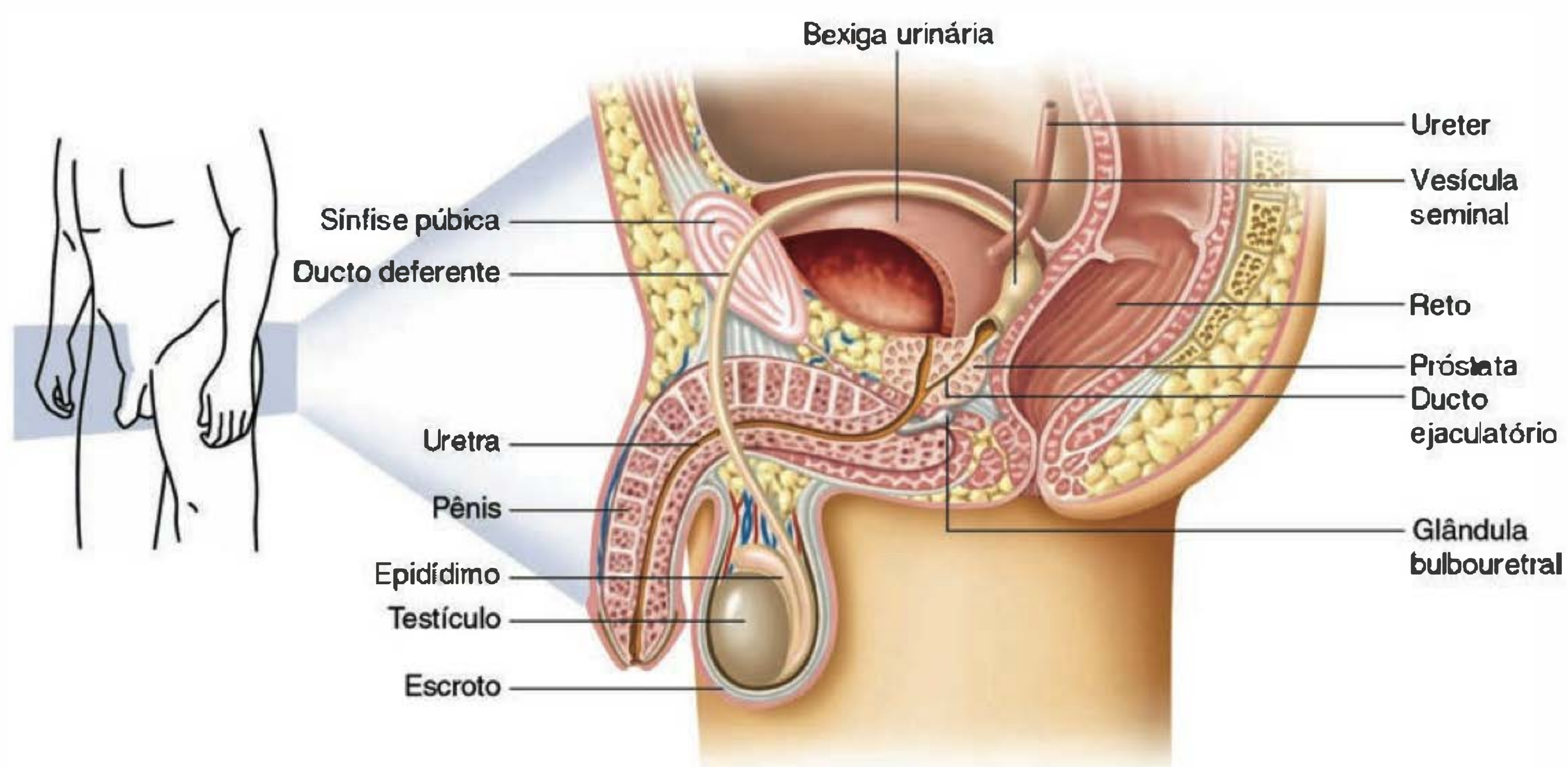


Fig. 55.2 Organização anatômica do trato reprodutor masculino onde se observam os testículos, epidídimo, ducto deferente, ducto ejaculatório, vesícula seminal e glândula bulbouretral. A bexiga urinária e o ureter estão apresentados para orientação e não são componentes do trato reprodutor.

de temperatura testicular ao redor de 2°C abaixo da temperatura corpórea. O saco escrotal, por meio de contração ou relaxamento muscular, move os testículos, afastando-os ou aproximando-os do corpo, de forma que a temperatura possa ser mantida. Em contraposição, esteroidogênese e secreção de testosterona ocorrem normalmente a 37°C. Portanto, criptorquidismo não impede a secreção de testosterona.

ESPERMATOGÊNESE

Os espermatozóides são produzidos nos túbulos seminíferos dos testículos (Figura 55.3). Esses túbulos são divididos entre 250 e 300 compartimentos e constituem mais ou menos 80% da massa testicular de um indivíduo adulto. Eles são contornados por células germinativas e pelas **células de Sertoli**. Estas últimas estão intimamente relacionadas com as células germinativas em desenvolvimento (Figura 55.4) e as provêem com nutrientes e fatores estimuladores, de maneira que algumas vezes são referidas como células “sustentadoras ou sustentculares”. As células de Sertoli também secretam proteínas ligadoras de andrógenos (ABP – *androgen binding protein*) e são o sítio de produção do hormônio **inibina**. As células de Sertoli estão ligadas umas às outras por junções de oclusão, propiciando a arquitetura cilíndrica dos túbulos seminíferos e, ao mesmo tempo, criando uma barreira adicional entre o lúmen do túbulo e o fluido intersticial de fora do túbulo, denominada **barreira hematotesticular**. Tem essa denominação porque se comporta funcionalmente como os capilares impermeáveis da barreira hematoencefálica. Essa barreira é seletiva pois previne o movimento de certas substâncias químicas do sangue para o lúmen dos túbulos seminíferos. Portanto, ela ajuda na manutenção do fluido luminal; impede que substâncias nocivas

danifiquem o desenvolvimento dos espermatozóides; e protege tanto espermatídes quanto espermatozóides em desenvolvimento de reação auto-imune, devido à natureza haplóide destas células. Ao mesmo tempo, permite que a testosterona deixe o ambiente testicular e adentre a corrente sanguínea.

Na puberdade, em resposta aos hormônios gonadotróficos liberados pela adeno-hipófise, as células germinativas primordiais indiferenciadas (Figura 55.4), denominadas **espermátogônias**, dividem-se mitoticamente para formar os **espermátócitos primários**. Estes sofrem a primeira divisão meiótica (divisão reducional) para formar dois **espermátócitos secundários**. Os espermátócitos secundários, contendo número **haplóide** de cromossomos duplicados, sofrem então uma segunda divisão meiótica (divisão equacional) para formar duas **espermátídes** também haplóides. Durante a meiose, há redução no número de cromossomos de 46 para 23. Finalmente, as espermátídes se diferenciam em **espermatozóides** por meio de um mecanismo complexo conhecido como **espermiação**. O processo de espermatogênese a partir de espermátogônia até a liberação de espermatozóide na luz dos túbulos seminíferos ocorre em aproximadamente 64-70 dias. Este processo tem organização temporal chamada **onda de espermatogênese** (ciclos de espermatogênese a cada 16 dias), assegurando-se, assim, produção contínua de espermatozóides maduros, em que, ao final do dia, podem ser produzidos ao redor de 200 milhões de espermatozóides. O fornecimento de espermátogônias indiferenciadas nunca cessa pois, dos vários clones gerados em espermátócitos primários, alguns vão interromper o ciclo mitose-diferenciação e retornam a ser espermátogônias. Mais tarde, estas retomarão sua própria sequência de divisões, fazendo com que o fornecimento de células germinativas, no homem, ocorra até o final de seus dias.

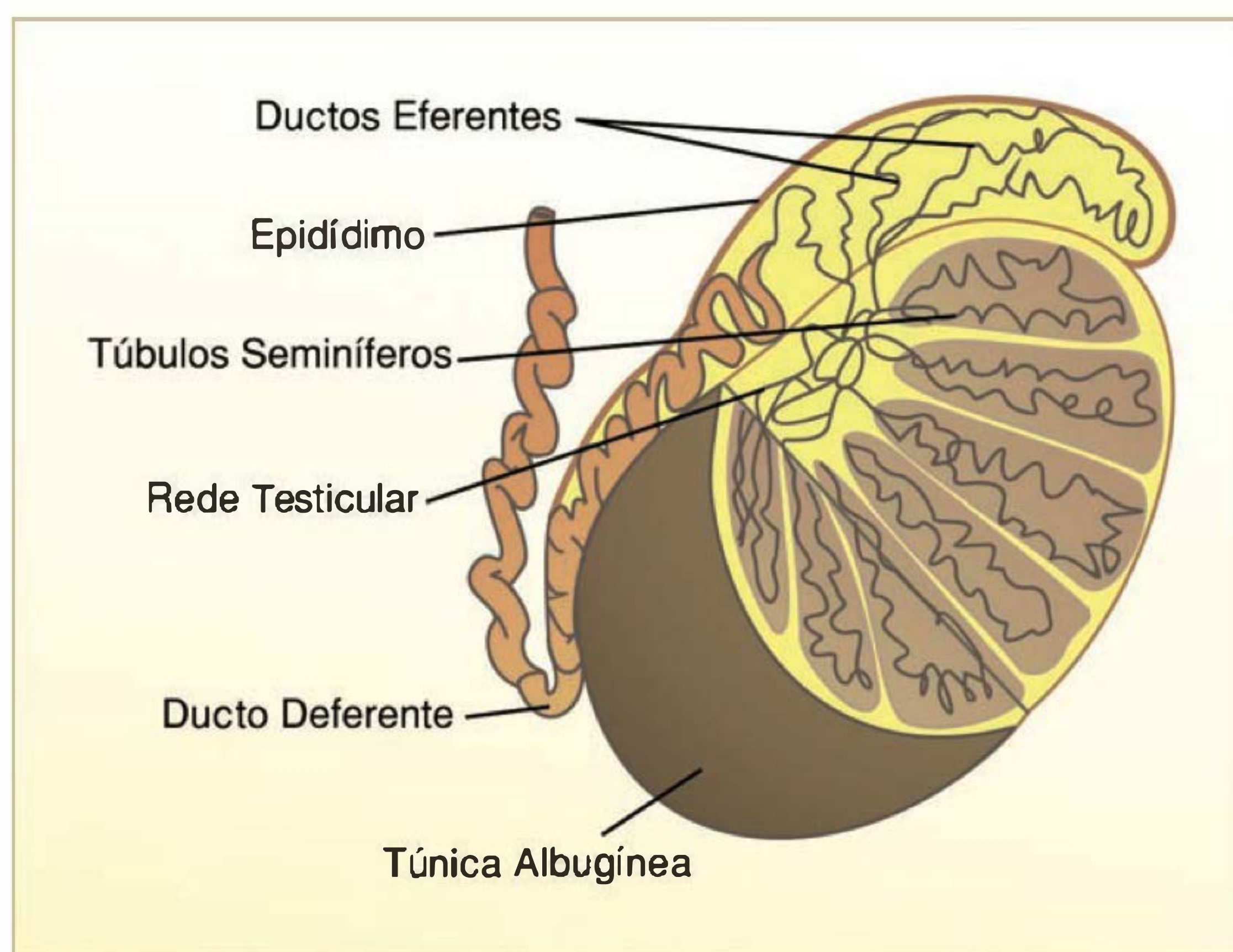


Fig. 55.3 Visualização do interior do testículo.

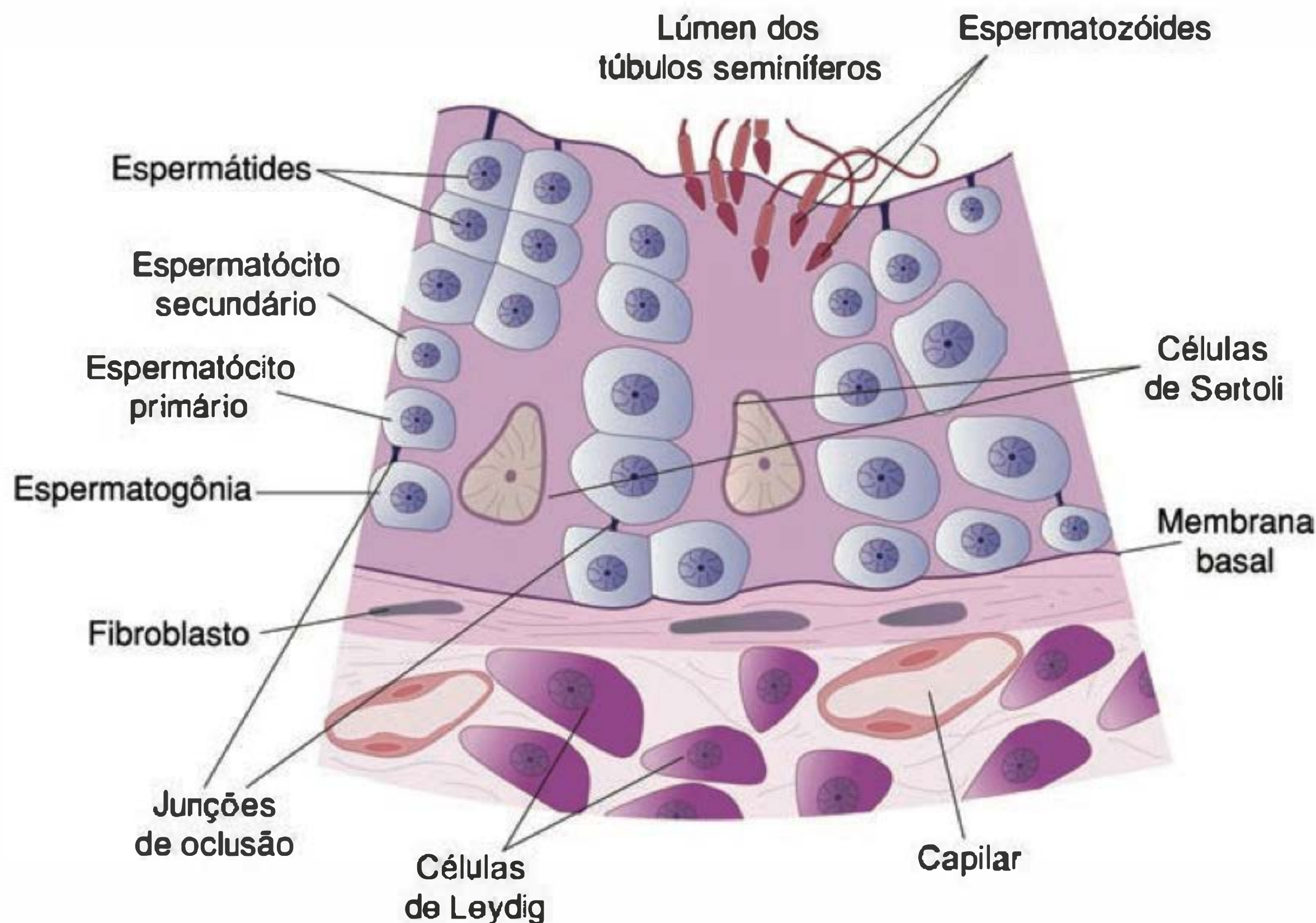


Fig. 55.4 Organização do epitélio dos túbulos seminíferos. Observe que, durante todo o processo de maturação, as células germinativas permanecem em contato íntimo com as células de Sertoli, desde a lâmina basal até atingir o lúmen.

Os túbulos seminíferos dos testículos se convergem para uma rede de tubos que se interconectam, denominada **rede testicular**, de onde emergem cerca de 12 ductos de forma espiralar denominados **ductos eferentes**. Os ductos eferentes confluem e esvaziam seu conteúdo em um ducto único denominado **epidídimo** (Figura 55.3) e deste para o ducto coletor ou ejaculatório (Figura 55.2).

Dos túbulos seminíferos os espermatozoides passam para o epidídimo, onde são armazenados até que ocorra ejaculação. O epidídimo consiste em três partes: cabeça, corpo e cauda. O **ducto epididimal** é um tubo ricamente enovelado com comprimento que atinge até 6 metros, cujo epitélio é do tipo colunar pseudo-estratificado estereociliado. Este epitélio tem a função de modificar o fluido luminal tanto por absorção quanto por secreção (H^+ -ATPase), que acidifica o fluido, essencial para a maturação e armazenamento dos espermatozoides. Os **estereocílios** são microvilos enormes, não-móveis, que propiciam aumento de área de superfície para interação entre a membrana do espermatozoide e o epitélio. Essa interação permitirá aos espermatozoides adquirir a habilidade de movimento direcional ativo e tornar-se "incapacitados", pela adição, na sua superfície, de um receptor-mascarado glicoconjugado, o qual será removido quando do processo de capacitação, como veremos adiante.

Testículos e epidídimos estão suspensos no escroto pelo cordão espermático que contém o ducto deferente, vasos sanguíneos e nervos. No interior do abdome os dois ductos coletores (um de cada testículo) delineiam a parte posterior da bexiga e se conectam ao sistema de ductos de duas glândulas (vesículas seminais), originando o ducto ejaculatório. O ducto ejaculatório, que drena também os produtos da próstata, termina por desembocar na uretra. As glândulas bulbouretrais (de Cowper), situadas logo abaixo da próstata, drenam seu conteúdo na uretra antes

de esta deixar a próstata. A uretra emergindo da próstata então penetra no pênis (Figura 55.2).

A cauda do epidídimo serve como reservatório dos espermatozoides maduros e o tempo médio entre **espermição** (liberação dos espermatozoides dos túbulos seminíferos) e ejaculação é de 12 dias (média 1-21 dias). A produção de espermatozoides é um processo contínuo e os espermatozoides envelhecidos (mais de 17-21 dias) não ejaculados eventualmente se deterioram e são fagocitados por células espumosas epididimais.

Os espermatozoides maturados consistem em uma cabeça, um pedaço central médio conhecido como peça de conexão ou colo e uma longa cauda subdividida em peça intermediária, principal e terminal (Figura 55.5). A cabeça é composta principalmente pelo núcleo e está coberta por um capuz conhecido como **acrossoma**. O acrossoma cobre a metade anterior do núcleo e é uma grande estrutura vesicular contendo enzimas líticas (proteases, fosfatase ácida, hialuronidase, neuraminidase etc.) que ajudam o espermatozoide a penetrar a camada externa do óvulo para o processo de fertilização. De fato, alguns autores têm se referido ao acrossoma como um tipo particular de lisossoma.

A **peça de conexão** é um segmento estreito com um par de centríolos em que o centríolo distal origina o axonema, o componente central da cauda do espermatozoide.

A **peça intermediária** consiste em uma bainha helicoidal de mitocôndrias que circundam o axonema e as fibras densas externas. A peça de conexão é o maior segmento da cauda contendo o axonema e uma bainha fibrosa. Finalmente, a **peça terminal** é o segmento mais curto da cauda, contendo apenas o axonema. As mitocôndrias fornecem energia para a motilidade dos espermatozoides, cujo movimento de cauda é do tipo flagelar. Tanto AMPc quanto cálcio regulam a motilidade do espermatozoide.

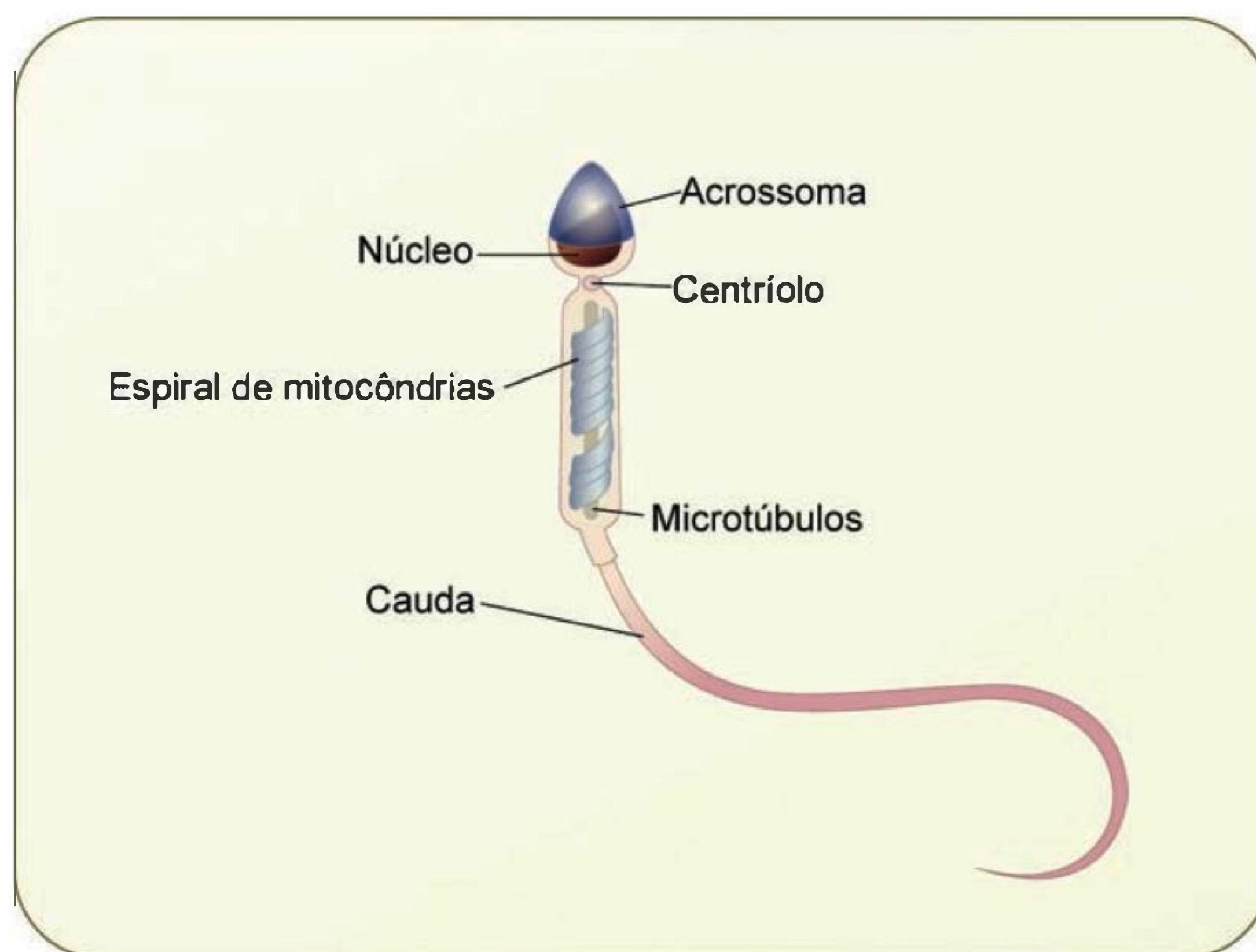


Fig. 55.5 Estrutura do espermatozôide.

TESTOSTERONA

O principal hormônio androgênico produzido pelos testículos é a **testosterona**, sintetizado a partir do colesterol (Figura 55.6) e secretado pelas células de Leydig (Figura 55.4).

Nos machos, os andrógenos são sintetizados nessas células, embora uma pequena quantidade seja produzida no córtex adrenal. Na circulação, 98% da testosterona estão ligados a proteínas carreadoras, onde 65% acozam-se a β -globulina ligante a esteróide gonadal (**GBG**) também conhecida como globulina ligante a esteróide sexual (**SBG**), cuja síntese é estimulada pelos estrógenos e inibida pelos andrógenos. Os 33% restantes são transportados ligados a albumina. A concentração plasmática de testosterona (ligada e livre) em um homem adulto é de 10,4-34,7 nmol/L (300-1.000 ng/dL). Na mulher adulta é de 1,04-2,43 nmol/L (30-70 ng/dL). Na maioria dos tecidos-alvo (exceto a musculatura esquelética), a testosterona é convertida, pela ação de duas isoenzimas da 5α -redutase (Figura 55.6), a um andrógeno mais potente denominado diidrotestosterona (DHT). Em homens, a 5α -redutase tipo II (finasterida-sensível) gera três vezes mais DHT que a isoenzima tipo I (MK-386 sensível). Interessantemente, a distribuição e atividade da 5α -redutase está associada com o aparecimento de folículos pilosos que, de maneira geral, é maior nos indivíduos caucasianos, particularmente naqueles de origem mediterrânea, e menor nos orientais. A principal fonte de DHT é a pele, seguida pela próstata. A ação da DHT é principalmente intrácrina, ou seja, ela ativa os receptores androgênicos no interior das células que expressam a 5α -redutase, as quais também expressam a 3α -hidroxiesteróide desidrogenase (3α -HSD) que catalisa a redução reversível da DHT em 5α -androstana- $3\alpha,17\beta$ -diol (androstenediol), um andrógeno fraco (Figura 55.6). Além de seu papel primário de hormônio

intrácrino/parácrino, DHT também é secretada na circulação e é encontrada no plasma em quantidades que representam aproximadamente 10% da concentração circulante de testosterona.

Sob circunstâncias fisiológicas, em machos, 80% do 17β -estradiol e 98% da estrona no plasma são derivados dos andrógenos, primariamente, no tecido adiposo. Obesidade aumenta a razão estrógeno:andrógeno em ambos os sexos e o índice de massa corpórea está positivamente correlacionado com a ginecomastia em indivíduos masculinos. Além de produzir testosterona, as células de Leydig secretam pequenas quantidades de 17β -estradiol devido à presença de aromatase. A maior parte dos adolescentes masculinos apresenta ginecomastia LH-induzida. Isto é devido à produção acima do normal de estrógenos pelas células de Leydig pela hiperestimulação dos receptores para LH.

O fígado expressa a 3α -HSD tipo 2, a qual inativa a DHT. A 5α -androstana- $3\alpha,17\beta$ -diol gerada no fígado e nos tecidos periféricos é conjugada no fígado ao ácido glicurônico gerando 5α -androstana- $3\alpha,17\beta$ -diol gluconada (3α -diol-G), excretada pelos rins. De fato, concentrações plasmáticas e excreção urinária de 3α -diol-G são os melhores marcadores biológicos para a determinação periférica da formação de DHT.

Ações da testosterona

Os hormônios sexuais atuam via receptores nucleares para promover a ativação gênica e a síntese de proteínas específicas (Figura 55.7). A testosterona e seus metabólitos promovem o desenvolvimento do sistema reprodutor, das características sexuais masculinas e têm efeitos anabólicos importantes sobre os ossos e musculatura esquelética. Os efeitos mais óbvios da testosterona observados na puberdade são: crescimento peniano e testicular; crescimento ósseo e da massa muscular; aparecimento de pelos axilares,

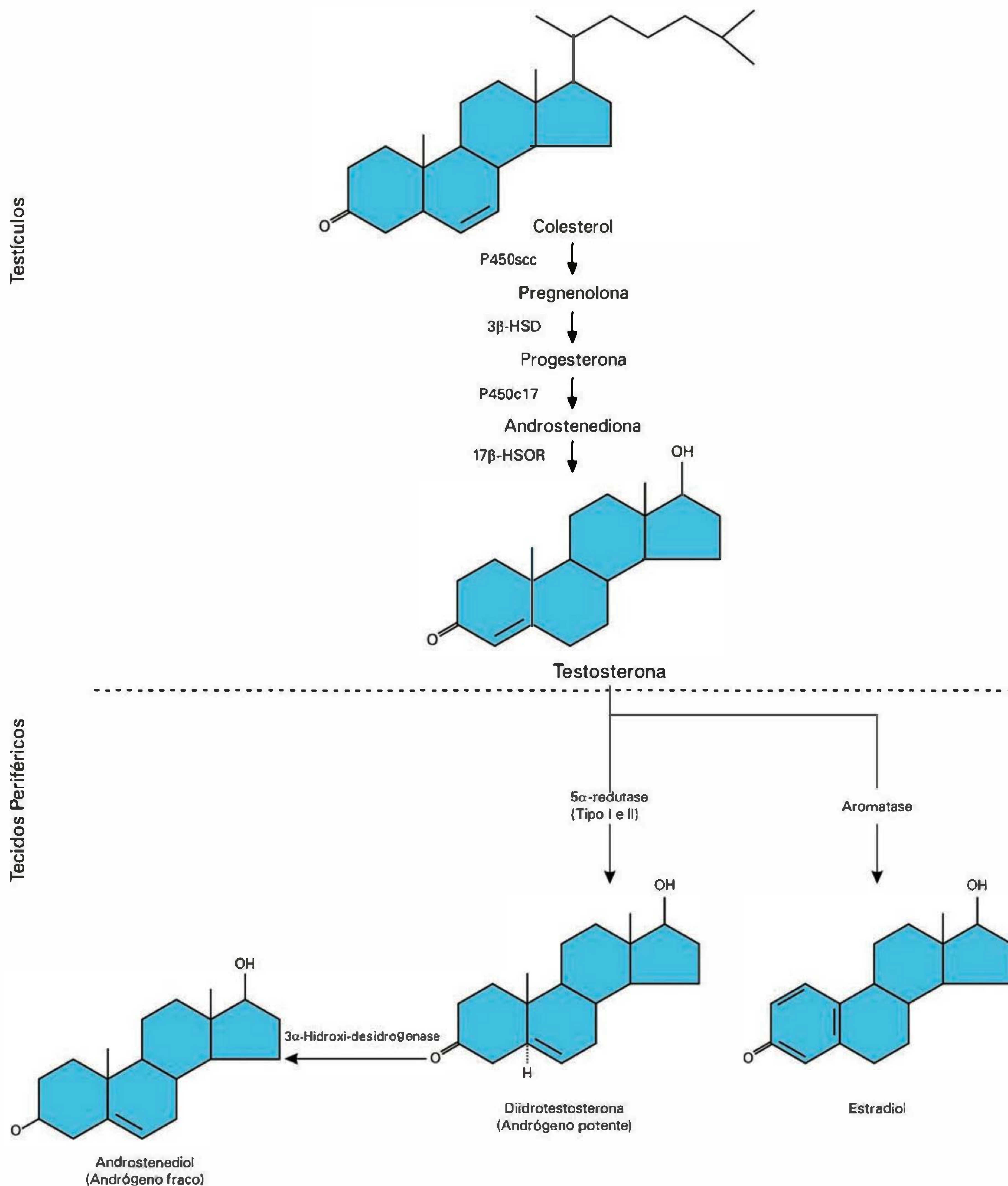


Fig. 55.6 Síntese de testosterona nos testículos e sua conversão a metabólitos ativos nos tecidos periféricos. Enzimas P450scc (20,22-desmolase), 3β-HSD (3β-hidroxiesteróide desidrogenase), P450c17 (17-hidroxilase e 17,20-desmolase), 17β-HSOR (17β-hidroxiesteróide oxidorredutase).

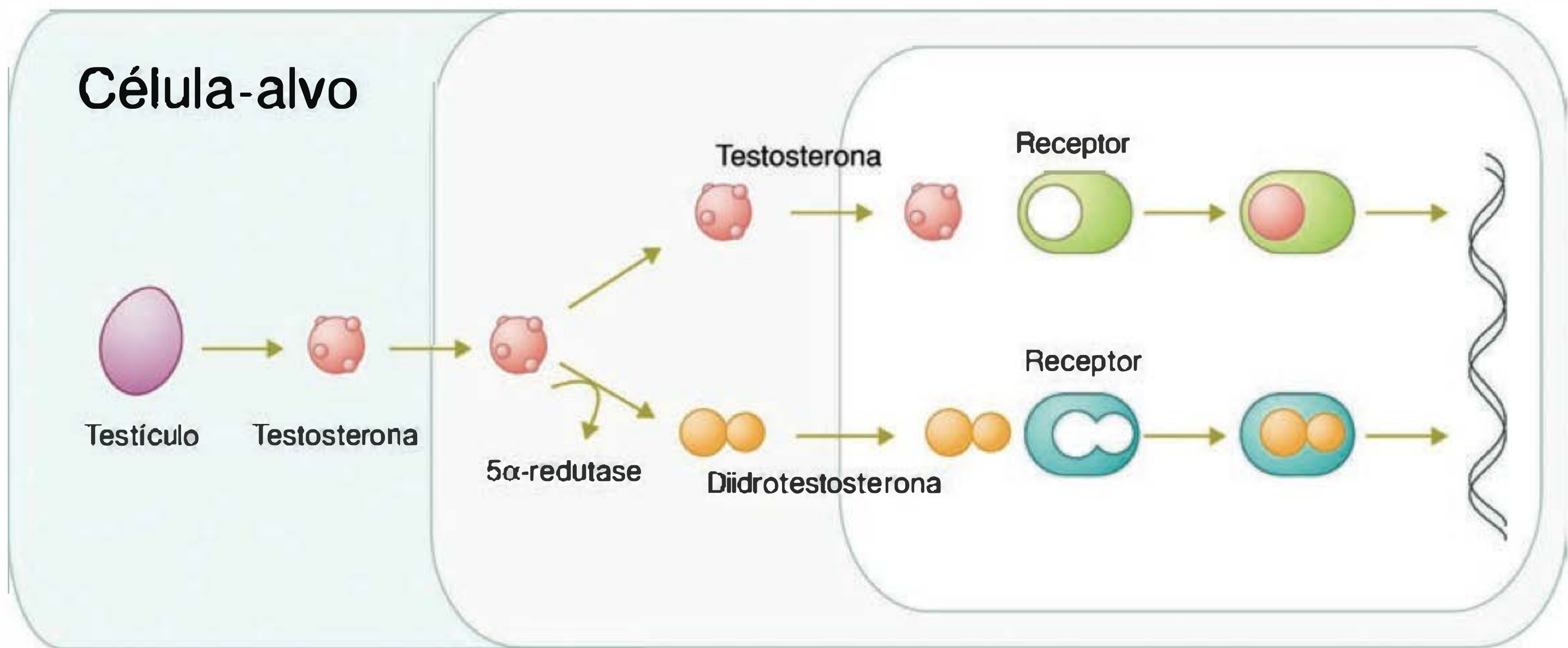


Fig. 55.7 A testosterona secretada pelos testículos ou quando metabolizada a diidrotestosterona (DHT) pela enzima 5α-redutase liga-se ao receptor androgênico intracelular na célula-alvo. O complexo hormônio-receptor então se liga mais eficazmente a sítios específicos na molécula de DNA, levando a alteração da expressão gênica que culminará com resposta biológica androgênica (ver detalhes no Quadro 55.1).

faciais e pubianos; e engrossamento das cordas vocais com conseqüente tonalidade grave da voz, aumento da libido e da agressividade (Quadro 55.1).

Castração ou remoção dos testículos na infância impede que muitas das características mencionadas aconteçam. Machos castrados não se tornam calvos, uma vez que a presença da

testosterona parece ser necessária para que a calvície ocorra nos machos geneticamente predispostos a esta condição.

CONTROLE DA ATIVIDADE REPRODUTORA

A adeno-hipófise produz os hormônios gonadotróficos denominados **hormônio folículo-estimulante (FSH)** e **hormônio luteinizante (LH)**, os quais controlam a espermatogênese e a esteroidogênese, respectivamente (Figura 55.8). A liberação dos hormônios gonadotróficos hipofisários, pós-puberdade, ocorre de maneira pulsátil e é controlada pelo neuro-hormônio hipotalâmico decapeptídico denominado **hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH)**, também conhecido como **hormônio liberador de LH (LHRH)**.

A liberação desse neuro-hormônio começa na quarta semana gestacional e suas concentrações permanecem baixas até o indivíduo atingir a puberdade. O mesmo é observado para FSH e LH, contudo, suas secreções iniciam-se entre a 10ª e a 12ª semana gestacional. Na infância, as concentrações de FSH estão ligeiramente mais elevadas que as do LH. Com a chegada da puberdade o padrão se altera, tornando-se **pulsátil**, e ocorre aumento de suas concentrações. Em adição, há inversão no padrão de secreção das gonadotrofinas hipofisárias, em que as concentrações de LH tornam-se maiores que as do FSH. Interessantemente, na terceira idade, ambas as gonadotrofinas elevam-se marcadamente, entretanto, o FSH passa a ter maior concentração que a do LH, tal como ocorre na infância.

A secreção de GnRH é provocada por potenciais de ação oriundos dos neurônios hipotalâmicos localizados no núcleo arqueado. Esses potenciais de ação ocorrem periodicamente em picos rápidos, gerando, assim, o padrão pulsátil, em que virtualmente não há secreção entre esses períodos. O padrão pulsátil de secreção de GnRH hipotalâmico e sua concentração no sistema vaso porta-hipotálamo-hipofisário induz, paralelamente, o mesmo padrão de secreção de FSH e LH. Se houver alteração do tipo de

Quadro 55.1 Efeitos da testosterona em machos	
Genitália externa	Pênis aumenta em diâmetro e comprimento com maior pigmentação do escroto
Genitália interna	Glândulas acessórias aumentam de tamanho e passam a secretar seus produtos
Laringe	Laringe e cordas vocais aumentam de tamanho e espessura, promovendo aparecimento da voz com tonalidade grave
Pêlos	Crescimento de pêlos no rosto, púbis, axila, tórax e região perianal e configuração da linha do cabelo anterolateralmente
Corpo	Os ombros ficam mais largos, estimula anabolismo ósseo e das proteínas
Pele	Secreções das glândulas sebáceas que aumentam em volume e viscosidade
Comportamento	Crescem libido, agressividade e atitude ativa
Rins	Estimula a secreção de eritropoietina
Hipotálamo e hipófise	Inibe a secreção de GnRH e LH, respectivamente

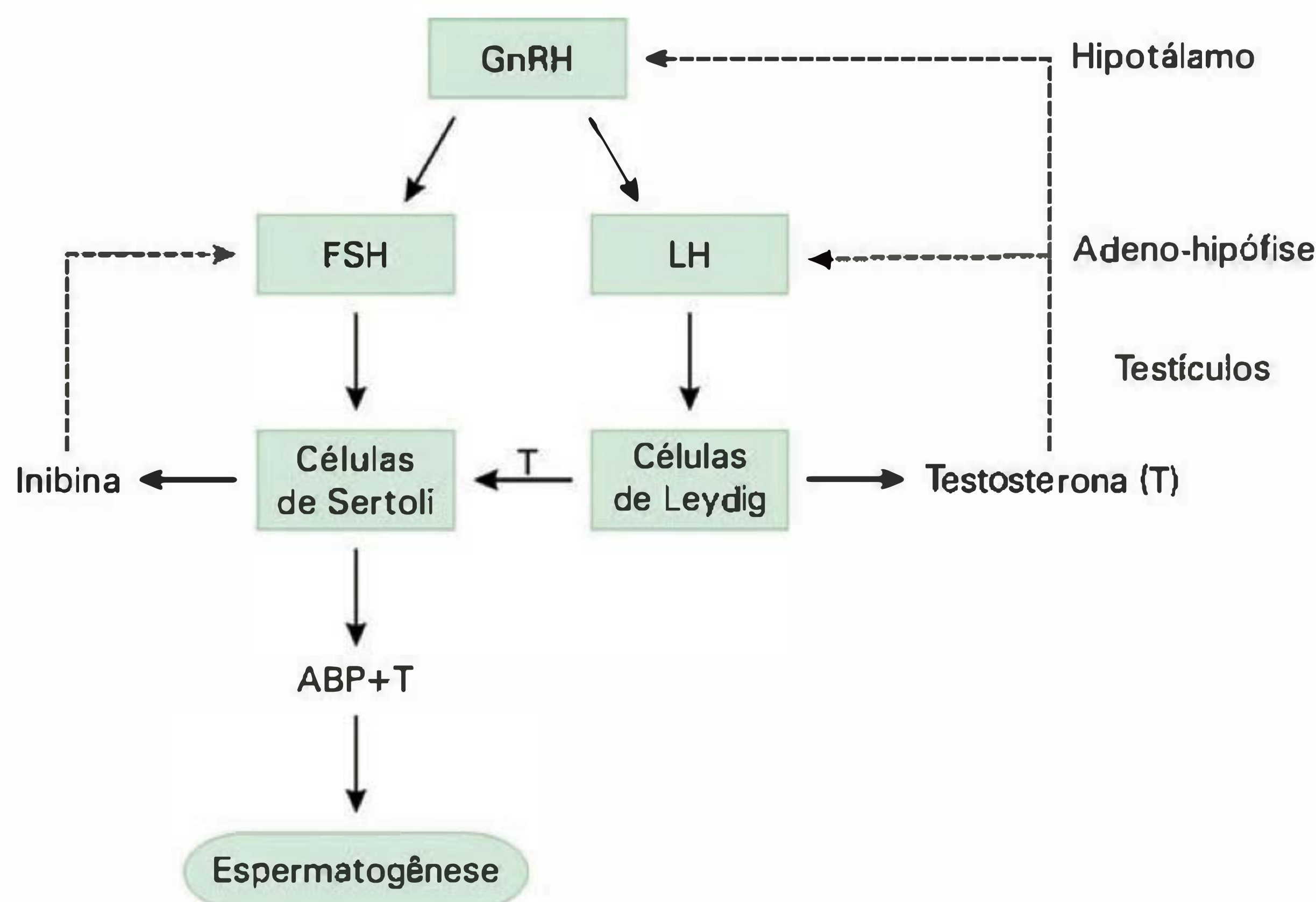


Fig. 55.8 Controle da reprodução masculina pelo eixo hipotálamo-hipófise-testículos. Linhas contínuas significam estímulo positivo e as pontilhadas, estímulo inibitório. GnRH, hormônio liberador de gonadotrofinas, FSH, hormônio folículo-estimulante; LH, hormônio luteinizante; ABP, proteína ligadora a andrógenos; T, testosterona.

padrão pulsátil para o contínuo, as células gonadotróficas hipofisárias não responderão ao GnRH, pois isto simulará uma situação de concentração elevada de GnRH impedindo, assim, a produção e secreção de FSH e LH pela adeno-hipófise. Na puberdade, além desse padrão pulsátil, também temos o aparecimento de picos noturnos de LH e de sensibilidade aumentada dos receptores das células gonadotróficas hipofisárias ao GnRH. Em outras palavras, a presença de GnRH promove aumento do número de seus próprios receptores (*up regulation*) na adeno-hipófise e, conseqüentemente, maior produção e secreção de FSH e LH. Estes dois hormônios estimularão a produção dos hormônios gonadais, testosterona (macho) e estradiol (fêmea), os quais serão responsáveis pelo aparecimento das características sexuais secundárias nessa fase de desenvolvimento do organismo. Os mecanismos que levam ao aparecimento do padrão pulsátil ainda não são conhecidos, contudo, várias hipóteses têm sido aventadas para explicar o fenômeno. Entre elas estão as observações de necessidade de maturação gradual dos neurônios hipotalâmicos secretores de GnRH; do estado emocional (estresse) e nutricional (privação calórica); do hormônio melatonina, produto da glândula pineal, o qual se encontra elevado na infância e declina ao longo da vida e isto ocorre paralelamente à remoção da inibição da secreção de GnRH. Esta última hipótese tem forte suporte no meio científico, pois a remoção da pineal induz a puberdade precoce.

Tanto testosterona quanto FSH são necessários para ocorrer a espermatogênese. Testosterona inibe a secreção de LH por retroalimentação, atuando principalmente no hipotálamo, porém tem pouco efeito sobre a secreção de FSH. Inibina, hormônio polipeptídico secretado pelas células de Sertoli testiculares, tem efeito negativo sobre a secreção de FSH.

FSH e LH são glicoproteínas constituídas de duas subunidades α e β . As subunidades α do FSH e LH são idênticas em estrutura; todavia, é a subunidade β que determina a especificidade pela qual suas ações são mediadas pelo AMPc. **Inibina** é uma proteína composta também por duas cadeias peptídicas, α e β , ligadas por pontes dissulfeto. Existem cinco formas de cadeia β (β_A - β_E), mas somente β_A e β_B , quando combinadas com cadeia α , são efetivas em inibir a secreção de FSH. Os papéis fisiológicos das cadeias β_C - β_E ainda não são totalmente conhecidos. Contudo, dímeros das cadeias β [$\beta_A\beta_A$, $\beta_A\beta_B$ e $\beta_B\beta_B$] são todos potentes estimuladores da secreção do FSH. Devido a isto, esses dímeros foram denominados **ativinas A, AB e B**, respectivamente. As ativinas controlam proliferação celular, diferenciação e apoptose em uma ampla gama de tecidos incluindo placenta, hipófise, adrenais, baço, medula óssea e regiões específicas do cérebro, bem como espermatogênese e esteroidogênese testicular, foliculogênese ovariana e atresia, diferenciação eritróide, desenvolvimento neuronal, entre outros.

Outra proteína supressora de FSH, também descoberta na década de 1980, foi denominada **folistatina**. Ela é uma glicoproteína monomérica estruturalmente não relacionada às ativinas, mas com alta afinidade pelas mesmas, neutralizando seus efeitos biológicos e atuando como principal proteína ligante às ativinas. Os efeitos biológicos da folistatina são opostos àqueles das ativinas e, em muitos casos, similares àqueles das inibinas. Folistatina está presente em altas concentrações no soro humano e fluido folicular e é, provavelmente, a principal proteína ligante a inibina/ativina nas gônadas onde ela modula as funções parácrina e autócrina, embora no soro a proteína mais abundante ligante as ativinas seja a α 2-macroglobulina. Essas proteínas ligantes são importantes porque tanto folistatina

quanto α 2-macroglobulina alteram a bioatividade e a imunotividade das ativinas e, em parte, das inibinas.

Sêmen

O fluido ejaculado ou sêmen contém espermatozóides e secreções das vesículas seminais, glândulas bulbouretrais e próstata. O ejaculado do homem tem volume de aproximadamente 3 mL e contém ao redor de 100 milhões de espermatozóides por mL. As secreções dessas glândulas acessórias compreende o volume total do sêmen e auxilia no transporte e nutrição dos espermatozóides. De fato, os espermatozóides contribuem com pequena percentagem do volume total. O fluido seminal contém diferentes substâncias químicas tais como: altas concentrações de frutose, a qual serve como substrato energético para os espermatozóides; tampões para proteger os espermatozóides contra o ambiente ácido da vagina; muco de origem das glândulas bulbouretrais para lubrificação; e altas concentrações de prostaglandinas, as quais têm sido sugeridas como tendo a habilidade de aumentar a motilidade do útero, facilitando assim o transporte dos espermatozóides no trato genital feminino. Uma vez no trato genital feminino, os espermatozóides não têm imediatamente a capacidade de fertilização contudo, após 4-6 horas, sofrem **capacitação**. Este processo consiste na remoção de fatores inibitórios presentes no ejaculado, na remoção do colesterol da membrana celular dos espermatozóides e na redistribuição de proteínas marcadoras de superfície.

A presença do cálcio é importante para o movimento espermático pois a cauda, ao efetuar o movimento tipo flagelar, propelerá o espermatozóide a uma velocidade de 1 a 4 mm por minuto. A energia para tal processo é fornecida pela estrutura localizada logo após a cabeça do espermatozóide, a qual é rica em mitocôndrias. A cabeça do espermatozóide é basicamente constituída por núcleo no qual está a informação gênica. Na extremidade da cabeça há uma vesícula (acrossoma) contendo grande quantidade de enzimas que serão fundamentais no processo de fertilização. Em adição, a capacitação também gera a denominada reação **acrossômica**. Nesta, a membrana acrossômica funde-se com a membrana externa do espermatozóide, gerando poros pelos quais as enzimas hidrolíticas e proteolíticas deixam o acrossoma para criar a via pela qual o espermatozóide poderá penetrar os revestimentos do óvulo, culminando com o fenômeno denominado fertilização.

A fertilidade depende da qualidade do sêmen em que os dois fatores mais importantes são o número e a motilidade dos espermatozóides. Baixa produção de espermatozóides (**oligospermia**) é causa comum de infertilidade no macho e número menor que 20 milhões de espermatozóides por mL é geralmente considerado incompatível com fertilidade. A motilidade espermática é também bom índice para fertilidade.

Ereção

A ereção peniana é necessária para ocorrência da cópula, com conseqüente entrega dos espermatozóides no trato genital feminino. Ela é provocada pelo preenchimento dos corpos cavernosos e do corpo esponjoso ventral com sangue (80-120 mL/min). A ereção pode iniciar-se com estí-

mulos psíquicos e/ou táteis em zonas erógenas. Na ereção, um arco reflexo espinal está envolvido. Impulsos passam ao longo dos nervos aferentes até o centro integrador na medula espinal sacral (S₂₋₄), de onde novos impulsos iniciam caminho de volta ao longo de fibras eferentes parassimpáticas dos nervos eretores, que estão sob influência da testosterona. A excitação das fibras parassimpáticas provoca liberação de óxido nítrico (NO), o qual, então, ativa a enzima guanilato ciclase, que leva à produção de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc). O GMPc é de fato o responsável pela ereção por afetar a quantidade de sangue que chega e sai do pênis através da dilatação arteriolar no pênis, em que os vasos sinusóides venosos do corpo cavernoso e esponjoso tornam-se cheios de sangue. Isto, juntamente com a compressão das veias de drenagem pelo músculo isquiocavernoso, produz ereção peniana. A droga sildenafil, cujo nome comercial é Viagra, é bloqueadora do GMPc e foi originalmente utilizada para tratamento de problemas cardíacos em que foi relatado como efeito colateral ereção peniana logo após a ingestão do medicamento. Hoje é indicada para tratamento de disfunção erétil. Sildenafil inibe a enzima fosfodiesterase-5, a qual inativa o GMPc. Assim, sildenafil, por impedir a destruição de GMPc, permite que este se acumule e permaneça ativo por mais tempo, provocando como conseqüência prolongamento da ereção peniana. Os nervos parassimpáticos eretores também sintetizam peptídeo vasoativo intestinal (VIP), um potente agente vasodilatador cujo papel fisiológico na ereção não é conhecido.

Os nervos pré-ganglionares, além de receberem informações dos mecanorreceptores penianos, também recebem informações de fibras corticoespinais que medeiam a ativação psicosssexual dos mecanismos de ereção, como pode ser observado na tumescência peniana sono-associada (ereção noturna), a qual ocorre de 4 a 8 vezes por noite. Por outro lado, ativação simpática α -adrenérgica é inibidora da ereção devido a sua ação vasoconstritora. Como a ejaculação envolve a ativação simpática, usualmente, ela resulta em término fisiológico da ereção. Devido a isto, a ejaculação precoce é freqüentemente percebida como disfunção erétil.

Deficiência de ereção (**impotência**) pode ser devida a distúrbios orgânicos ou psíquicos. Lesões na medula espinal, traumatismo craniano, acidentes vasculares, diabetes e doenças que acometem o sistema nervoso (Parkinson, esclerose múltipla, entre outras) são capazes de reduzir a função neural, podendo levar a disfunção erétil.

Ejaculação

É uma ação reflexa envolvendo o movimento (**emissão**) de espermatozóides e secreções glandulares para dentro da uretra, seguido por repentina ejeção de sêmen através da uretra. Emissão das secreções glandulares ocorre de forma seqüencial definida. Durante a ereção, as secreções das glândulas bulbouretrais são liberadas para lubrificar a uretra. Durante a ejaculação, a secreção alcalina da próstata é liberada para neutralizar a acidez da vagina e da própria uretra do macho. Isto é seguido pela descarga de espermatozóides e, finalmente, pela adição da secreção das vesículas seminais. O ejaculado imediatamente comporta-se como um gel que captura os espermatozóides e estes

tornam-se progressivamente móveis à medida que o gel se dissolve. As **semenogelinas** I e II são as responsáveis pela imediata formação de gel do ejaculado. A degradação das semenogelinas é realizada pelo **antígeno prostático específico (PSA)**, uma protease serina calicreína-like, que resultará na liquefação do sêmen e na liberação progressiva dos espermatozóides móveis dentro de 5-15 minutos pós-ejaculação. PSA aparece na circulação especialmente de pacientes com câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna e após palpação da próstata. PSA também é secretado no leite da mama em lactação.

A ejaculação é disparada pela estimulação tátil dos receptores das glândulas do pênis iniciando impulsos que passam ao longo dos nervos aferentes até o centro integrador na medula espinal lombar, onde se iniciam impulsos que retornam ao longo de fibras eferentes simpáticas. Esta atividade simpática leva a contração da musculatura lisa do epidídimo, vaso deferente e glândulas secretoras, propelindo espermatozóides e secreções glandulares para a uretra. Ao mesmo tempo, o esfíncter interno da uretra contrai-se, evi-

tando assim que o sêmen penetre na bexiga. Contração dos músculos isquiocavernoso e bulboesponjoso, devido à atividade reflexa nos nervos motores somáticos, leva então a emissão pulsátil do fluido seminal pela uretra.

Vasectomia

Este procedimento, no qual os vasos deferentes são cortados e ligados, é um método contraceptivo masculino permanente e efetivo. A espermatogênese continua após a vasectomia e os espermatozóides produzidos se degeneram e são reabsorvidos no epidídimo. Uma vez que menos de 5% do sêmen consiste em espermatozóides, o volume do ejaculado é pouco afetado pela vasectomia.

LEITURA ADICIONAL

1. DeGroot LJ, Jameson JL (eds.). *Endocrinology*. 5th ed. 3 vol., Philadelphia: WB Saunders Company, 2006.
2. Sherwood L. *Human physiology: from cells to system*. 5th ed., Boston: Brooks/ColePub Co., 2003.

SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

Fabio Bessa Lima
Rogério Antonio Laurato Sertié

Reprodução**Considerações anatômicas****Desenvolvimento embriológico do sistema reprodutor feminino****Puberdade****Ovário**

- O ciclo menstrual
- O ciclo ovariano
- O ciclo endometrial

Menopausa**Hormônios sexuais femininos: estradiol e progesterona**

- Estrógenos
 - Efeitos dos estrógenos
- Progestinas
 - Efeitos biológicos da progesterona

Gravidez, parto e lactação

- A fecundação
- A nidação
- A placentogênese

Endocrinologia da gravidez

- Gonadotrofina coriônica (hCG)
- Produção de estrógenos e progesterona na gravidez
- Lactogênio placentário (hPL)
- Outros hormônios

Repercussões fisiológicas da gravidez para a mulher**Parto**

- Contratilidade uterina

Lactação

- Produção do leite
 - Mecanismo de ação da PRL
 - Manutenção da produção do leite
 - Ejeção do leite
 - Mecanismo de ação da ocitocina

REPRODUÇÃO

A reprodução é a atividade biológica mais vital para a preservação e perpetuação das espécies vegetal e animal. No reino animal, esse objetivo é alcançado pela reprodução sexuada. A reprodução humana, e de outros animais, depende da união de duas células germinativas: o gameta masculino (espermatozóide), produzido na gônada masculina (testículos), e o gameta feminino (óvulo), produzido na gônada feminina (ovários). Em ambos os sexos, as gônadas desempenham dupla função: (1) produção de células germinativas, gametogênese; (2) secreção de hormônios sexuais. Em razão desta última, as gônadas são glândulas endócrinas, cujos hormônios são responsáveis pelo desenvolvimento final e maturação das células germinativas e pelo preparo do organismo para a reprodução.

Curiosamente, na mulher, diferentemente do homem, a produção ovariana de células germinativas ocorre somente na vida intra-uterina. Seu número se reduz ao longo da fase reprodutiva e cessa com a menopausa. No 5º mês de gestação, o ovário fetal possui cerca de 6 milhões de oogônias. Ao nascimento, esse número cai para aproximadamente 1 milhão de células germinativas. Com a menarca, os ovários têm apenas 400.000 dessas células e deste ponto até a menopausa, apenas 400 a 500 atingirão desenvolvimento pleno. As demais degeneram, ou seja, sofrem atresia.

Em ambos os sexos, o sistema nervoso central (SNC) controla o desenvolvimento e a maturação das células germinativas por meio da produção dos hormônios sexuais. Neurônios parvicelulares localizados em núcleos hipotálâmicos — hipotálamo médio-basal e área pré-óptica — produzem e secretam o neuropeptídeo GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) que, através do **sistema porta-hipotálamo-hipofisário**, atingirá a adeno-hipófise, estimulando os gonadotrofos a produzir e secretar gonadotrofinas: FSH (hormônio folículo-estimulante) e LH (hormônio luteinizante). No ovário, LH e FSH promoverão crescimento e maturação dos folículos ovarianos, produção de hormônios esteróides, ovulação e formação do corpo lúteo.

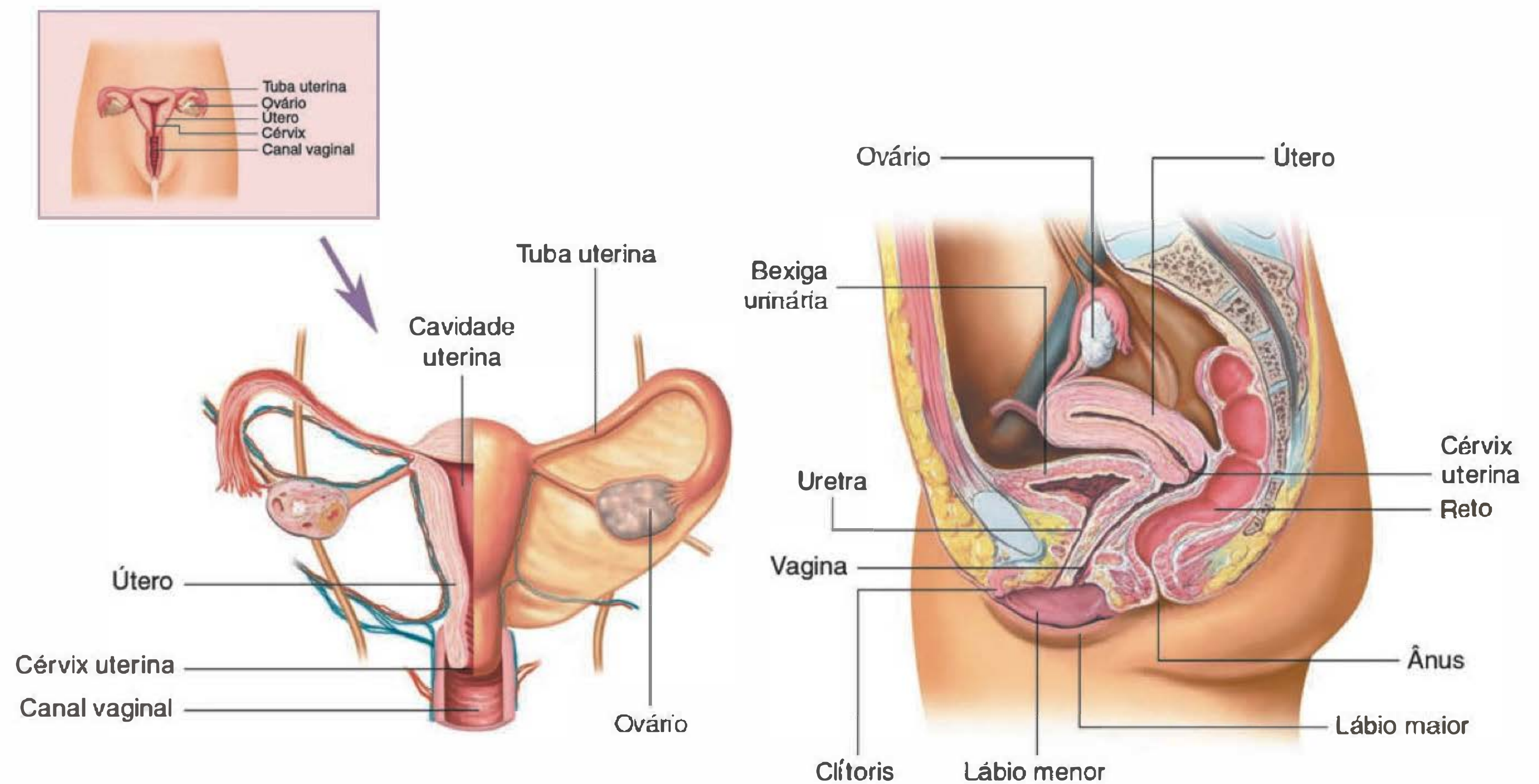


Fig. 56.1 Localização anatômica do trato reprodutor feminino e seus principais órgãos: vagina, tubas uterinas, ovários e útero, vistos frontalmente.

CONSIDERAÇÕES ANATÔMICAS

Os principais órgãos do trato reprodutor feminino — ovários, tubas uterinas, útero e vagina — encontram-se na porção inferior da cavidade abdominal (a pelve) (Figura 56.1). O ovário adulto humano pesa em torno de 15 a 20 g e se fixa ao útero e à pelve por ligamentos, nos quais estão artérias ovarianas, veias, vasos linfáticos e nervos. O processo de reprodução tem início com a maturação das células germinativas nos ovários. Aproximadamente na metade de cada ciclo menstrual, quando apenas um folículo ovariano atinge o estágio maduro, o ovócito é expelido para a pelve, próximo às fímbrias da tuba uterina, que o capturam e iniciam o seu transporte em direção da cavidade uterina (Figura 56.2). É na região da ampola da tuba uterina (terço proximal) que ocorre a fecundação do ovócito pelo espermatozoide.

DESENVOLVIMENTO EMBRIOLÓGICO DO SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

Contados 28-30 dias após a fecundação, surge, em cada lado do embrião, uma gônada primitiva, formando a crista genital. As células germinativas aí presentes se distribuem em duas regiões: córtex e medula. No entanto, até a 6ª semana de vida, a gônada é indiferenciada, podendo originar tanto ovários quanto testículos. Nas fêmeas, o córtex se diferencia em ovários, e a medula regride.

Passadas 5 a 6 semanas do início da gestação, as células germinativas primordiais migram do saco univitelino para a crista genital e, com o desenvolvimento do ovário, darão origem, por divisão mitótica, às oogônias. No feto

de 24 semanas, o número total de oogônias terá atingido seu valor máximo, em torno de 7 milhões de células. Com 8-9 semanas de desenvolvimento embrionário, algumas oogônias iniciam a divisão meiótica, dando origem a ovócitos primários. A partir daí, até 6 meses de vida pós-natal, a quase totalidade das oogônias disponíveis será convertida em ovócitos primários. Alguns destes poderão viver mais de 40 anos, durante a vida fértil da mulher. Diferentemente do homem, que mantém a capacidade de produzir espermatozoides até praticamente o fim da vida, a mulher adulta não tem capacidade de produzir novas oogônias.

No parênquima ovariano, encontram-se estruturas conhecidas como **folículos ovarianos**. Inicialmente, eles são constituídos de uma célula central maior, a oogônia (diplóide), circundada por uma camada única de células achatadas, a camada pré-granulosa. Este conjunto forma o **folículo primordial** (Figura 56.3). Uma vez formado o folículo primordial, a oogônia inicia o processo de meiose e as células da granulosa se multiplicam e tornam-se cúbicas, formando o **folículo primário** (Figura 56.7B). As células granulosas podem formar várias camadas ao redor do ovócito primário em formação. Ao nascer, este tipo de folículo predomina no parênquima ovariano.

PUBERDADE

O termo puberdade se refere às alterações morfológicas e fisiológicas que ocorrem nas gônadas e genitálias de meninos e meninas, preparando-os para a reprodução. Logo após o nascimento, o sistema reprodutor feminino, à semelhança do masculino, permanece quiescente até ser ati-

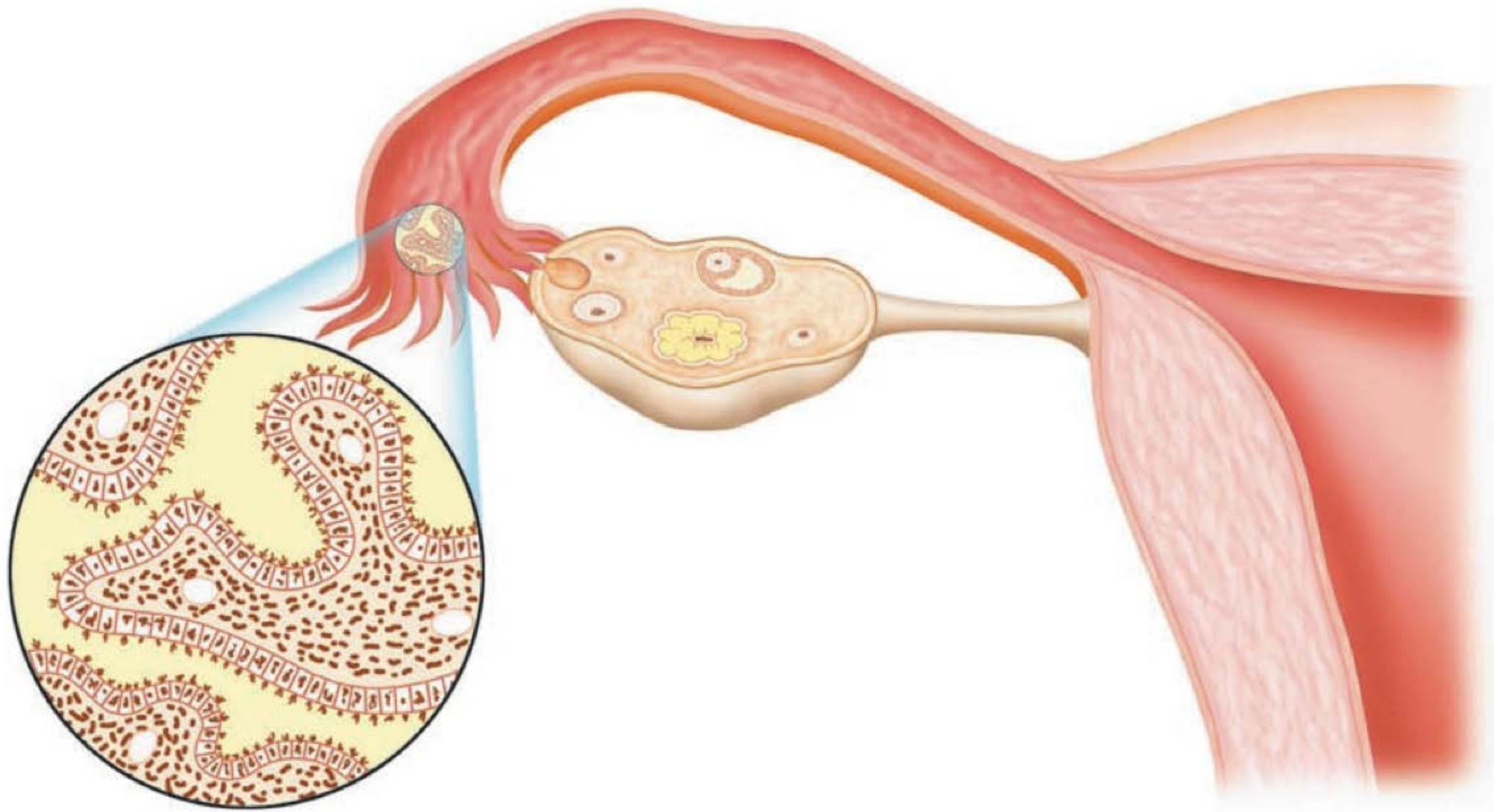


Fig. 56.2 Representação do epitélio ciliar das tubas uterinas. Observa-se a grande presença de células ciliadas, cujos movimentos se dão sempre em direção ao útero, facilitando o transporte do oócito fertilizado.

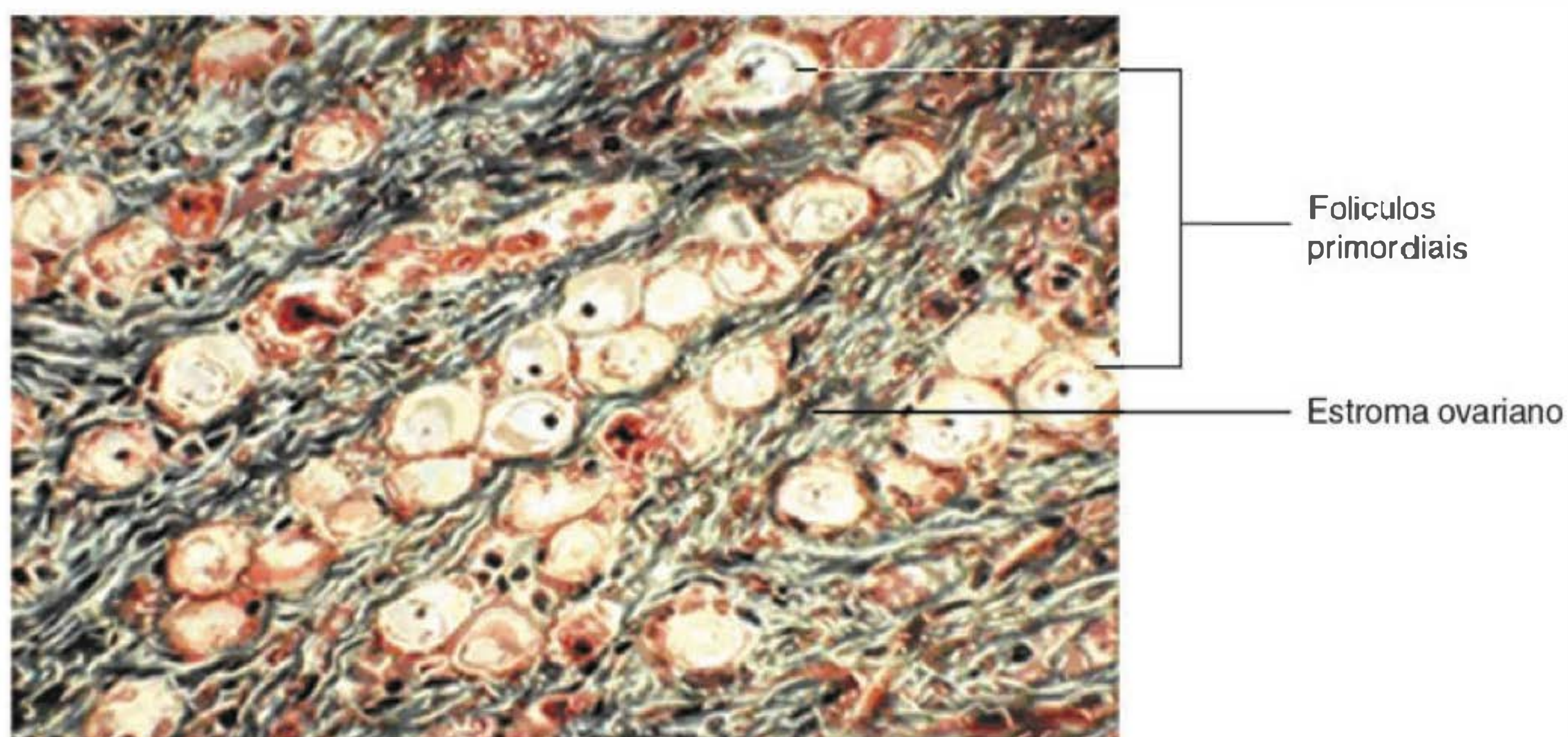


Fig. 56.3 Fotografia do ovário com seus diversos folículos primordiais e o estroma ovariano interposto.

vado pelas gonadotrofinas hipofisárias, levando-o à sua maturação final. Entre 9 e 12 anos de idade, a hipófise começa a secretar progressivamente mais FSH e LH, culminando no início dos ciclos menstruais. A puberdade, então, corresponde ao período restrito de início da função endócrina e gametogênica das gônadas, tornando possível a reprodução.

Em ambos os sexos as principais manifestações da puberdade são:

1. Crescimento global acelerado, incluindo ossos e órgãos internos.

2. Desenvolvimento gonadal.
3. Desenvolvimento genital externo e de caracteres sexuais secundários.
4. Alterações na composição corporal, com redução da massa gorda e aumento da massa muscular.
5. Desenvolvimento cardiocirculatório e respiratório.

No sexo feminino, primeiramente desenvolvem-se mamas, fenômeno conhecido como **telarca**. O seu aparecimento inicial coincide com o primeiro aumento detectável de estradiol (E_2) plasmático. Entretanto, antes da puber-

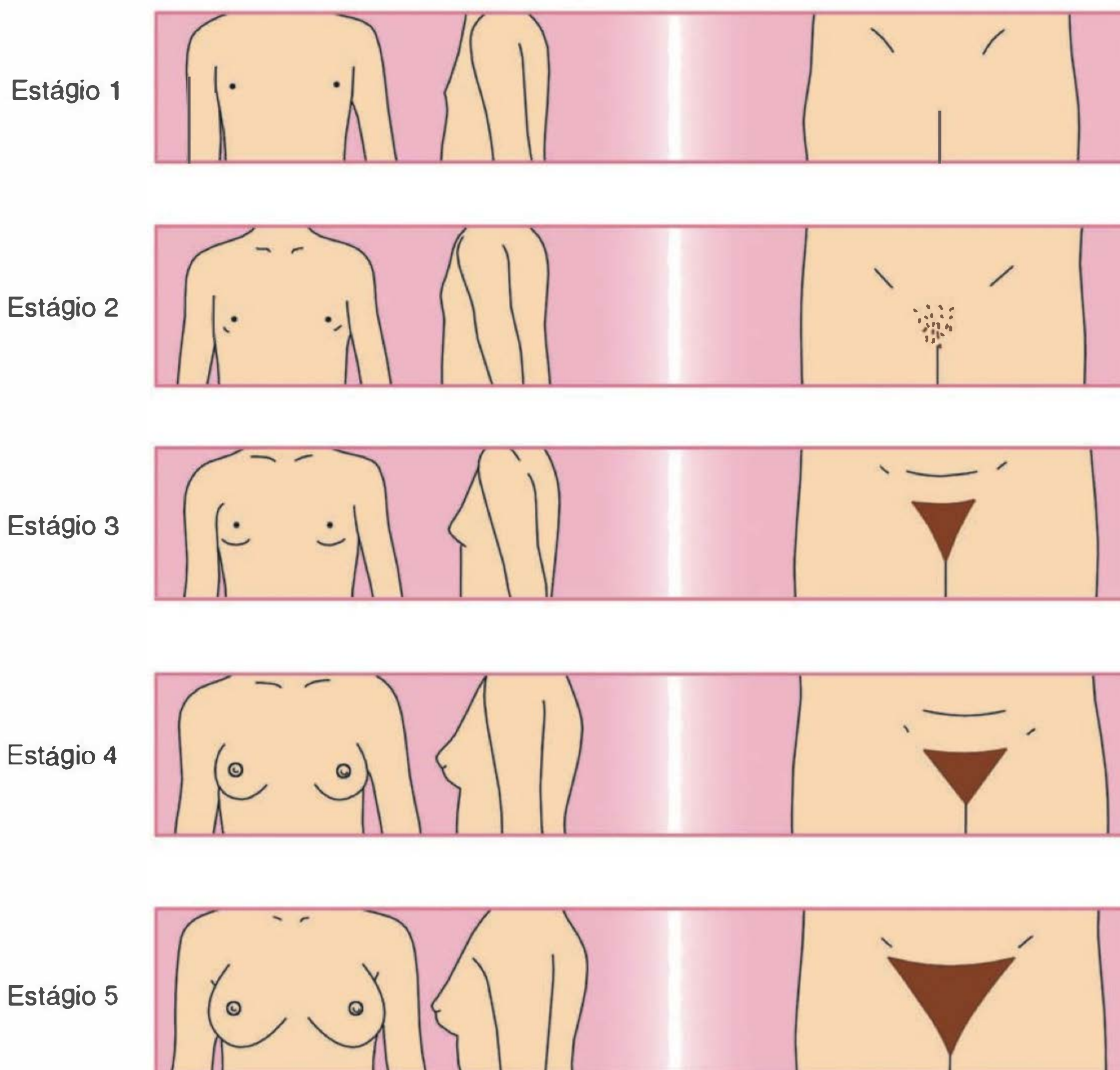


Fig. 56.4 Estágios de desenvolvimento das mamas e pelos pubianos. (Modificado de Tanner, 1962.)

dade, as mamas, que se encontram no estágio 1 (infantil), apresentam-se semelhantes em meninos e em meninas (Figura 56.4). O tecido glandular não é palpável e a aréola não está pigmentada. Com o início da puberdade e o aumento da secreção hormonal, as mamas começam a se desenvolver. No estágio seguinte, estágio 2 (ou de broto), a mama e a papila se elevam e o diâmetro da aréola aumenta. Com o aumento progressivo na secreção dos hormônios gonadais, as mamas atingem o estágio 3, com aumento substancial da aréola e mama. Além disso, a aréola torna-se mais pigmentada, mas os contornos dos seios e aréolas permanecem num único plano. No estágio 4, papilas e aréolas aumentam mais, formando um segundo broto, e as aréolas tornam-se ainda mais pigmentadas. Finalmente, o estágio 5 é caracterizado pelo crescimento final da mama.

Acompanhando a telarca, porém com início um pouco mais tardio, desenvolvem-se os pelos púbicos e axilares (**pubarca**), que também obedecem a 5 estágios de desenvolvimento. Antes da puberdade, há uma ausência total de

pêlos pubianos, fase denominada pré-puberal ou estágio 1 (Figura 56.4). Após 6 meses do aparecimento do broto mamário surgem os primeiros pelos pubianos, denominados **pêlos pré-sexuais**, que são delicados, finos e ocasionais, normalmente próximos aos lábios vaginais (estágio 2). O estágio 3 é caracterizado por pelos mais escuros e crespos que se expandem pelo púbis. No estágio 4, os pelos tornam-se grossos e crespos e cobrem o monte de Vênus, que é a parte superior da vulva e cobre o osso de mesmo nome, mas não se expandem pelas coxas. Por fim, no estágio 5, ocorre uma expansão para as coxas. Essa fase é conhecida como “pêlos em escudo”.

Por último ocorre a **menarca**, primeira menstruação da menina, cerca de 2 anos após o início da telarca. Na realidade, a menarca é o primeiro sangramento uterino, que ainda tecnicamente não pode ser chamado de menstruação por se tratar de um ciclo anovulatório, ou seja, sem ovulação. Por isso, a denominação mais correta seria **hemorragia por privação hormonal**. A ovulação é um processo mais tardio, ocorrendo cerca de 10 meses após a menarca.

As primeiras menstruações têm periodicidade bastante irregular e só assumem uma condição cíclica normal após aproximadamente 1 ano da menarca.

O controle sobre o início da puberdade foi, durante muito tempo, creditado apenas ao início da secreção pulsátil de GnRH. Até pouco antes da menarca, o hipotálamo da criança secreta GnRH obedecendo a um padrão regular e linear de secreção. Ao atingir uma idade determinada geneticamente, o hipotálamo passa a secretar GnRH de maneira pulsátil, estimulando a hipófise anterior a secretar as gonadotrofinas de maneira pulsátil também. Tal padrão pulsátil foi, durante muito tempo, o fator conhecido que propiciava o início da puberdade. Entretanto, alguns estudos, relacionando peso corporal e início da puberdade, constataram que meninas muito magras entravam na puberdade tardiamente. Começou-se então a relacionar a leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos e com ação anorexígena (redução da sensação de fome) no SNC, com o início da puberdade. A leptina atua sobre o hipotálamo, estimulando-o a liberar GnRH em quantidades suficientes para ativar o eixo adeno-hipófise-gônadas, iniciando a puberdade. Fêmeas imaturas de camundongos tratadas com leptina desenvolveram puberdade precoce. Por outro lado, camundongos obesos *ob/ob*, que não produzem leptina, apresentam infertilidade, que era revertida após tratamento com leptina.

O desenvolvimento do efeito de retroalimentação positiva do E_2 necessário para provocar um pico na secreção de LH pré-ovulatório é o último passo no amadurecimento do eixo hipotálamo-hipófise-ovários (HHO).

OVÁRIO

Os ovários são órgãos que, na mulher adulta saudável, apresentam folículos ovarianos desde o estágio primordial (constituído de oogônias circundadas por uma camada única de células fusiformes, Figura 56.3), passando por todas as fases do desenvolvimento folicular, até o último estágio (maduro), embora a grande maioria dos folículos esteja na fase de folículo primário (Figura 56.7B). O folículo ovariano é também conhecido como unidade funcional dos ovários. Circundando os folículos está o estroma ovariano, composto de elementos de tecido conectivo de apoio e células intersticiais.

Quando totalmente desenvolvido, o folículo, mediante a produção de seus hormônios, é responsável por várias ações importantes durante o ciclo menstrual: (1) fornecer nutrientes para o ovócito em desenvolvimento; (2) expelir o ovócito para a cavidade abdominal (ovulação); (3) preparar o endométrio uterino para a implantação do blastocisto; (4) após a implantação do blastocisto, manter a produção hormonal de estrógenos (E) e progestinas até que a placenta possa assumir este papel; e (5) preparar o trato genital feminino, desde a vagina até as tubas uterinas, para facilitar a concepção.

O ciclo menstrual

O sistema reprodutor feminino, diferentemente do masculino, quando totalmente desenvolvido e apto a exercer sua função reprodutora e endócrina, apresenta alterações cíclicas regulares da sua secreção hormonal e alterações

físicas correspondentes no útero, ovários e outras estruturas do trato reprodutor. Tais alterações são consideradas como preparatórias para possibilitar a fertilização e o desenvolvimento da gravidez. Esse padrão cíclico mensal é denominado **ciclo menstrual**. A duração média de um ciclo menstrual é de 28 dias, entretanto, é comum encontrarmos mulheres com ciclos curtos, de apenas 20 dias, ou longos, de até 45 dias, não associados a uma redução da fertilidade, embora uma mulher infértil apresente irregularidades do ciclo.

De maneira geral, os objetivos e as consequências do ciclo menstrual são basicamente dois: (1) promover maturação folicular que resulta na liberação de um único ovócito secundário e a posterior formação do corpo lúteo; o chamado **ciclo ovariano**; (2) promover alterações morfológicas no endométrio, tornando-o apto à implantação do ovócito fecundado que, neste momento, se denomina blastocisto; o chamado **ciclo endometrial**.

O CICLO OVARIANO

O ciclo ovariano mensal é caracterizado por duas fases distintas e que ocorrem em uma sequência cronológica bem particular. A primeira fase é denominada **fase folicular**. A segunda fase, que ocorre sempre após a primeira, denomina-se **fase lútea**. Como já citado anteriormente, o número total de células germinativas na mulher sofre redução constante desde o início de sua formação, ainda na vida intra-uterina, caindo de 6 milhões para 400.000 na menarca. Os folículos, ao longo do seu desenvolvimento, sofrem um processo conhecido por **atresia folicular por apoptose** (morte celular programada) e são absorvidos pelo organismo. Fatores como o TGF- β e o ligante FAS são os responsáveis por estimular a apoptose celular.

Fase folicular do ciclo ovariano

Os vários estágios de maturação folicular nos ovários até o momento da ovulação estão representados na Figura 56.5. A morfologia dos folículos ovarianos se altera durante o processo de maturação. Os folículos começam a se formar no ovário fetal com 10-11 semanas de gestação. Antes de iniciar a meiose, a oogônia induz a formação de uma camada única de células fusiformes ao seu redor. Além disso, forma-se uma membrana, a **lâmina basal**, delimitando o folículo do estroma ovariano que o cerca. As células fusiformes e achatadas dentro do folículo são precursoras das células da granulosa que, com o rolar do ciclo sexual, adquirem capacidade de produzir e secretar os hormônios sexuais femininos. A unidade oogônia-células fusiformes recebe o nome de **folículo primordial** (Figuras 56.3, 56.5 e 56.7A), estágio mais imaturo das células germinativas. Durante a vida intra-uterina e na infância, supõe-se que as células pré-granulosas forneçam nutrição à oogônia, principalmente glicogênio, e secretem um fator de **inibição da maturação do ovócito**, mantendo-o no seu estágio primordial. Quando se inicia a meiose, as oogônias se transformam em ovócitos primários e as células pré-granulosas aumentam de tamanho, multiplicam-se e tornam-se cubóides, formando a camada de células granulosas. O ovócito primário aumenta (cerca de duas a três vezes) de tamanho. A este conjunto, ovócito primário e células granulosas, dá-se o nome de **folículo primário** (Figuras 56.5 e 56.7B).

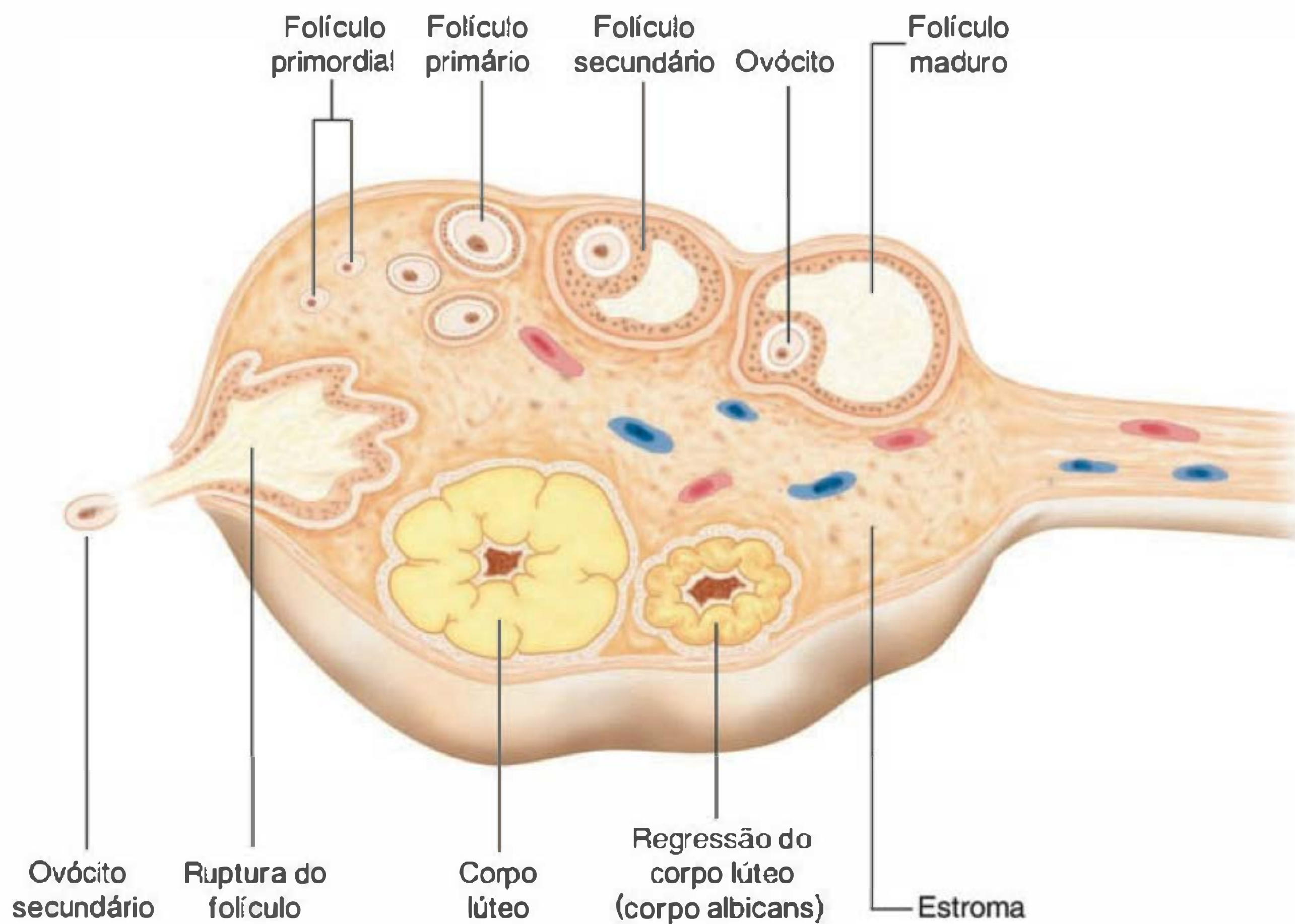


Fig. 56.5 Representação esquemática (não em escala) de um ovário com seus folículos nas principais etapas de maturação, ovulação e formação do corpo lúteo.

Ao atingir a puberdade, o eixo hipotálamo-hipófise-ovários (HHO), até então quiescente, entra em atividade, em resposta a um padrão pulsátil de secreção de GnRH. Com isso, o hipotálamo induz a hipófise anterior a produzir e secretar grandes quantidades de suas gonadotrofinas, FSH e LH (Figura 56.6). Sob a ação destas, principalmente do FSH, os folículos primários reiniciam o seu desenvolvimento, até que, em um determinado momento do ciclo sexual, um só desses folículos atinge o padrão maduro de desenvolvimento, estando apto à ovulação.

O folículo primário é a estrutura mais comum nos ovários de uma mulher, independentemente de sua idade biológica. Divisões sucessivas mitóticas das células granulosas aumentam esta camada, também chamada de zona granulosa. Depois da fase inicial proliferativa, que dura alguns dias, a massa de células da granulosa começa a secretar um muco que forma um halo protetor que as separa do ovócito, originando a **zona pelúcica** (ou pelúcida) (Figura 56.7B).

As células granulosas também produzem um líquido folicular rico em estrógenos (E), principalmente o estradiol (E_2). A nutrição do ovócito primário se dá através das células granulosas. Como não há suprimento sanguíneo direto no interior do folículo, a transferência de nutrientes e fatores importantes para sua maturação se dá por difusão.

Ainda sob a ação das gonadotrofinas, principalmente do FSH, e juntamente com a proliferação da zona granulosa, as células estromais adjacentes fora da lâmina basal arranjam-se em camadas perifoliculares. Essa camada constitui a **teca**. As células tecaís continuam a se proliferar, originando duas camadas: a camada mais adjacente à lâmina basal recebe o nome de **teca interna** e a camada unida ao estroma circulante é chamada de **teca externa** (o suprimento sanguíneo atinge até a teca externa; da teca interna em diante

a estrutura é avascular). A essa estrutura dá-se o nome de **folículo secundário** ou **folículo vesicular** (Figura 56.5).

Com o passar do tempo, forma-se uma cavidade intrafolicular, o **antro**, que contém um líquido constituído de proteínas plasmáticas, nutrientes (principalmente glicogênio) eletrólitos, hormônios esteróides, gonadotrofinas, ativina, inibina e alguns fatores de crescimento, tais como IGF-2, TGF- β . Com a crescente produção de líquido folicular e a constante proliferação das células granulosas, o ovócito é deslocado, assumindo uma posição geométrica excêntrica, surgindo um pedúnculo com a função de lhe dar suporte. Neste momento, o ovócito é envolvido por tripla camada celular chamada de **cumulus oophorus**. A este conjunto dá-se o nome de **folículo antral** ou **folículo de Graaf** (Figuras 56.5 e 56.7C). O folículo antral apresenta capacidade elevada de produzir E, embora também produza outros hormônios como ativina, inibina e progesterona (P), em quantidades **mínimas**.

O crescimento do folículo primário até o estágio de antro é estimulado principalmente pelo FSH, mas também por E produzidos pelo próprio folículo. Tal crescimento é acelerado e devido aos seguintes fatos:

1. Estrógenos secretados pelas células da granulosa as tornam mais sensíveis ao FSH (efeito de retroalimentação positiva, pois aumentam o número e a sensibilidade do receptor de FSH).
2. FSH mais E aumentam a sensibilidade das células de teca interna ao LH.
3. LH mais E estimulam a proliferação e a secreção hormonal das células da teca interna.

É importante ter em mente que, no início de cada ciclo menstrual, um número variável (uma coorte) de folícu-

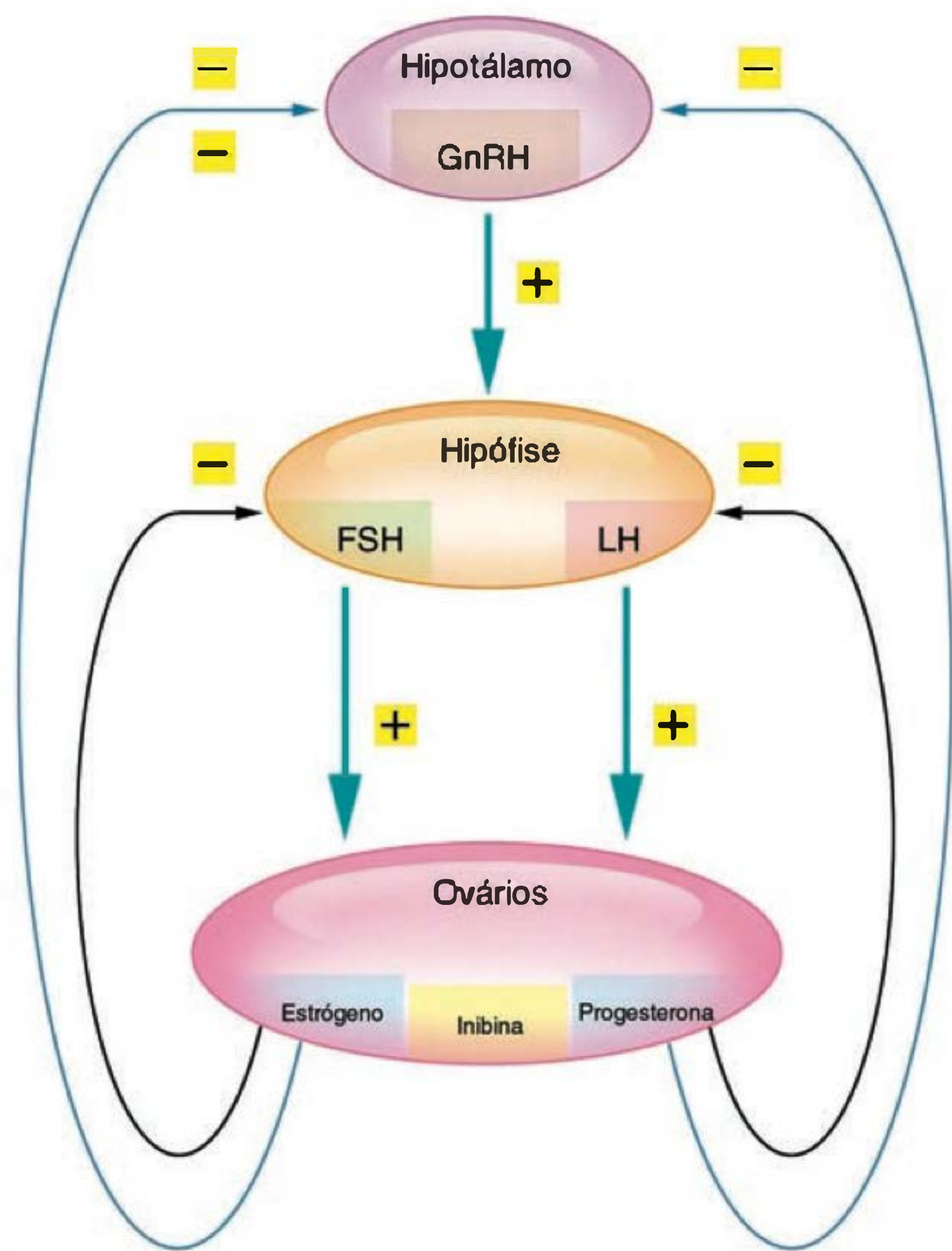


Fig. 56.6 Eixo hipotálamo-hipófise-ovários e suas respectivas alças de retroalimentação negativa na hipófise (alça curta) e hipotálamo (alça longa). GnRH = hormônio liberador de gonadotrofina; FSH = hormônio folículo-estimulante; LH = hormônio luteinizante.

los primários começa a se desenvolver simultaneamente. Todos atingem o estágio de antro. No entanto, uma semana antes da ovulação, apenas um desses folículos continua o processo de maturação e o restante involui, ou seja, sofre atresia. A **atresia folicular** é um evento importante na reprodução humana, pois graças a ela apenas um único ovócito é expelido na ovulação, garantindo assim que, se houver ato sexual, apenas um único embrião será gerado.

Admite-se que um folículo de uma coorte, por encontrar-se mais avançado em seu amadurecimento, comece a secretar mais E que os demais. Este age paracrinamente, aumentando ainda mais a proliferação celular e a sensibilidade do folículo ao FSH. Como resultado temos um efeito **maior** do FSH sobre esse folículo, que passará a secretar quantidades ainda maiores de E, ativina e inibina. As quantidades altas de E e inibina irão efetuar retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise anterior, principalmente sobre a secreção de FSH pelos gonadotrofos (Figura 56.6). A redução da secreção de FSH faz com que os folículos ainda dependentes de seus efeitos não consigam se desenvolver, involuindo. Já o folículo dominante continua a se desenvolver por causa da maior sensibilidade ao FSH, sendo a produção local de E suficiente para promover sua própria maturação. A síntese estrogênica aumentada por este folículo se deve, em parte, à maior atividade das **aromatases**. Esse folículo dominante atinge, então, um padrão

maduro de desenvolvimento, sendo denominado **folículo maduro**, que apresenta um diâmetro médio de 1 a 1,5 cm na época da ovulação (Figuras 56.5 e 56.7D).

Normalmente, os dois ovários são estimulados a cada ciclo menstrual. Entretanto, devido ao processo de atresia folicular, no momento da ovulação apenas um folículo, em um dos ovários, atinge o padrão maduro de desenvolvimento que o habilita à ovulação.

Ovulação

Cerca de uma hora antes da ovulação, a lâmina basal que separa as células da teca interna e granulosa (camada avascular) se rompe, permitindo que uma rápida vascularização (angiogênese) avance para o interior do folículo (antro), inchando-o rapidamente. O rápido aumento de líquido no interior do folículo faz com ele se rompa completamente e o rompimento libera um líquido mais viscoso que ocupava o centro do folículo para a cavidade abdominal, levando consigo o ovócito, que nesta fase encontra-se cercado por várias camadas de pequenas células da granulosa, a **corona radiata**. Antes da ovulação, a primeira divisão meiótica é reiniciada e concluída com a expulsão do primeiro corpúsculo polar, deixando como resultado um ovócito secundário circundado pela **corona radiata**. O ovócito secundário inicia imediatamente a segunda divisão meiótica, interrompendo-a na metáfase. A segunda divisão meiótica será concluída somente quando um espermatozóide penetrar o ovócito. Quando isso ocorrer, o segundo corpúsculo polar será expelido e o **zigoto** será formado. O termo zigoto refere-se à estrutura que se origina após a fertilização do ovócito secundário pelo espermatozóide, com a subsequente expulsão do segundo corpúsculo polar. Podemos dizer, com certeza, que o produto de uma ovulação não é um óvulo, e sim um ovócito secundário, sendo o termo óvulo considerado mais como uma entidade “virtual”.

Pico pré-ovulatório de LH

O LH é importante ao crescimento final do folículo e à ovulação. Sem ele o folículo não progride até a ovulação, mesmo com as altas quantidades de estrógenos que produz.

Normalmente, o eixo hipotálamo-hipófise-ovários (HHO) funciona da seguinte maneira: neurônios parvicelulares localizados no núcleo arqueado do hipotálamo, na área pré-óptica, produzem e secretam o neuropeptídeo GnRH (hormônio liberador de gonadotrofinas) que, através do **sistema porta-hipotálamo-hipofisário**, atinge a adeno-hipófise, estimulando os gonadotrofos a produzir e secretar as gonadotrofinas FSH e o LH. No trato reprodutor feminino, as duas gonadotrofinas, além de atuar promovendo o desenvolvimento das alterações morfológicas descritas no ovário, irão estimular as células granulosas e tecaais a produzir os esteróides sexuais, além de ativina e inibina. Além disso, sabemos que a noradrenalina (NA) desempenha um papel de crucial importância, uma vez que é responsável por reforçar os estímulos sobre os neurônios produtores de GnRH, aumentando sua secreção. Uma das estruturas do SNC mais ricas em neurônios noradrenérgicos é o **locus coeruleus**, localizado no bulbo. Esse núcleo se conecta a diversas regiões do SNC, incluindo neurônios GnRH-érgicos hipotalâmicos. Os estrógenos, cuja secreção aumenta no final da fase folicular, estimulam a produção noradre-

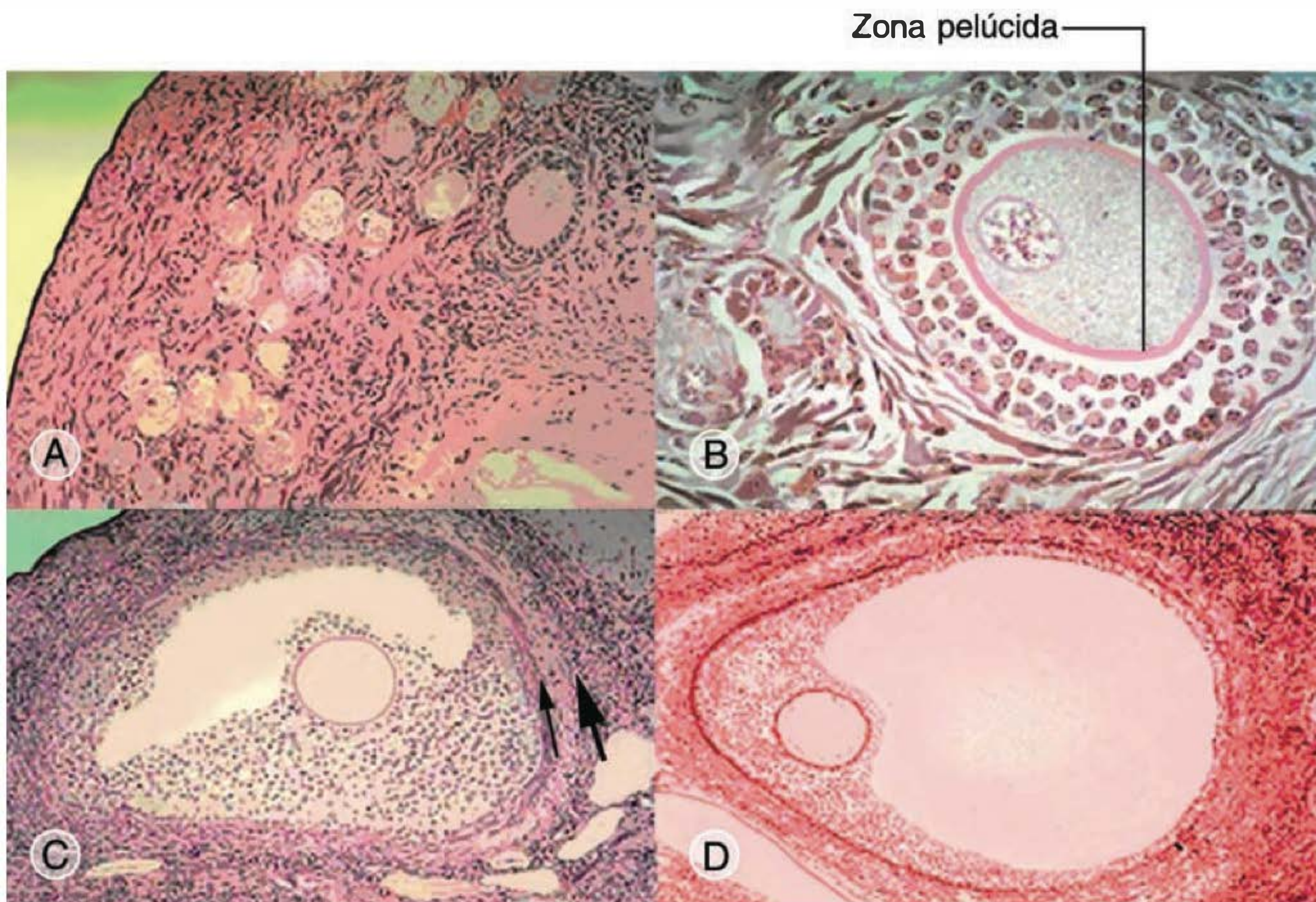


Fig. 56.7 (A) Folículos primordiais. (B) Folículo primário. O ovócito primário encontra-se cercado por várias camadas de células da granulosa e pela zona pelúcida. (C) Folículo antral ou de Graaf, onde podemos observar o acúmulo de líquido folicular em seu interior, assim como as camadas das tecas interna e externa. (D) Folículo maduro.

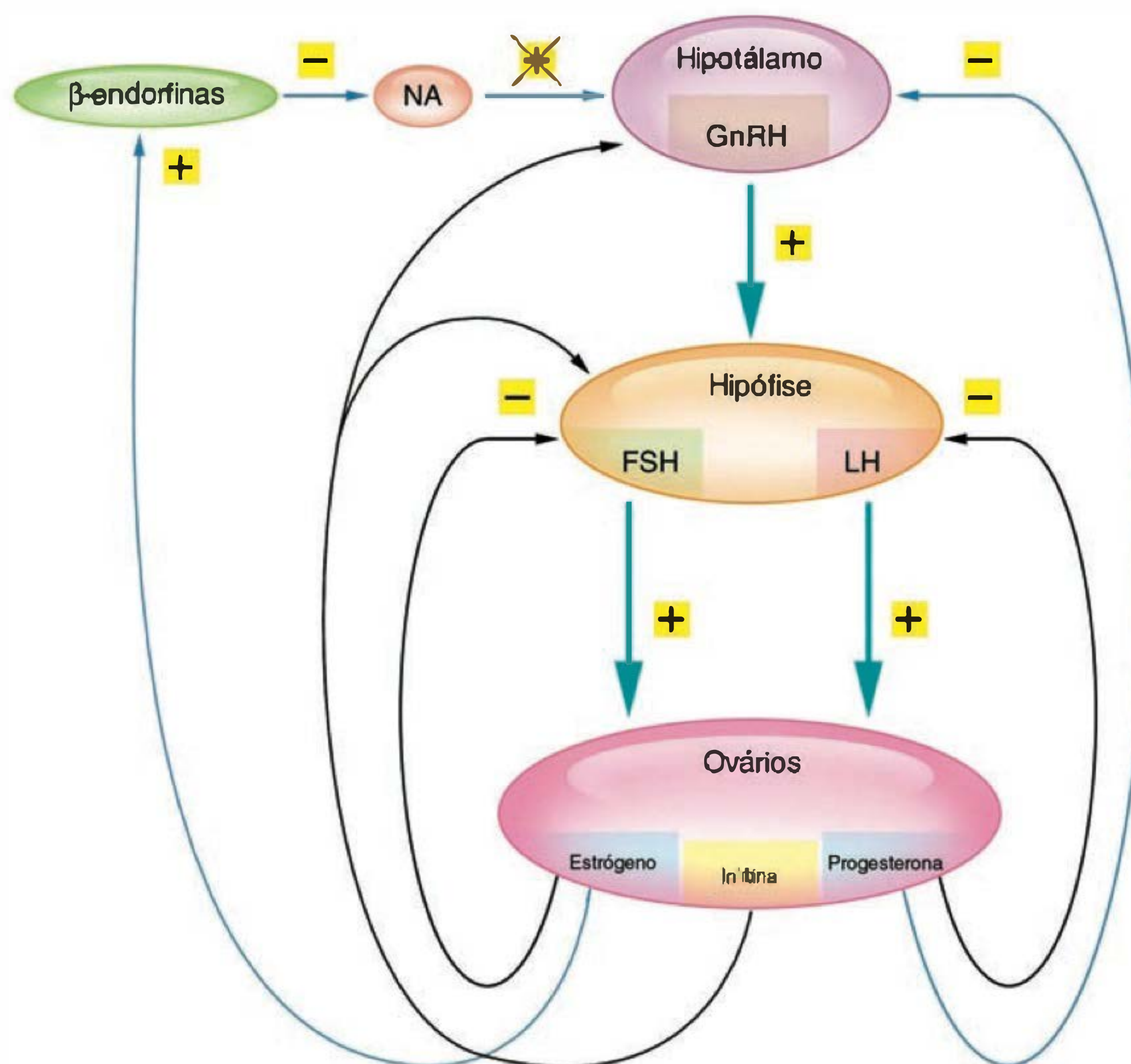


Fig. 56.8 Eixo hipotálamo–hipófise–ovários e sua relação com as beta-endorfinas e a noradrenalina. A noradrenalina estimula o hipotálamo endócrino a secretar GnRH e as beta-endorfinas reduzem a secreção de GnRH, uma vez que elas agem inibindo a noradrenalina. NA = noradrenalina; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; FSH = hormônio folículo-estimulante, LH = hormônio luteinizante.

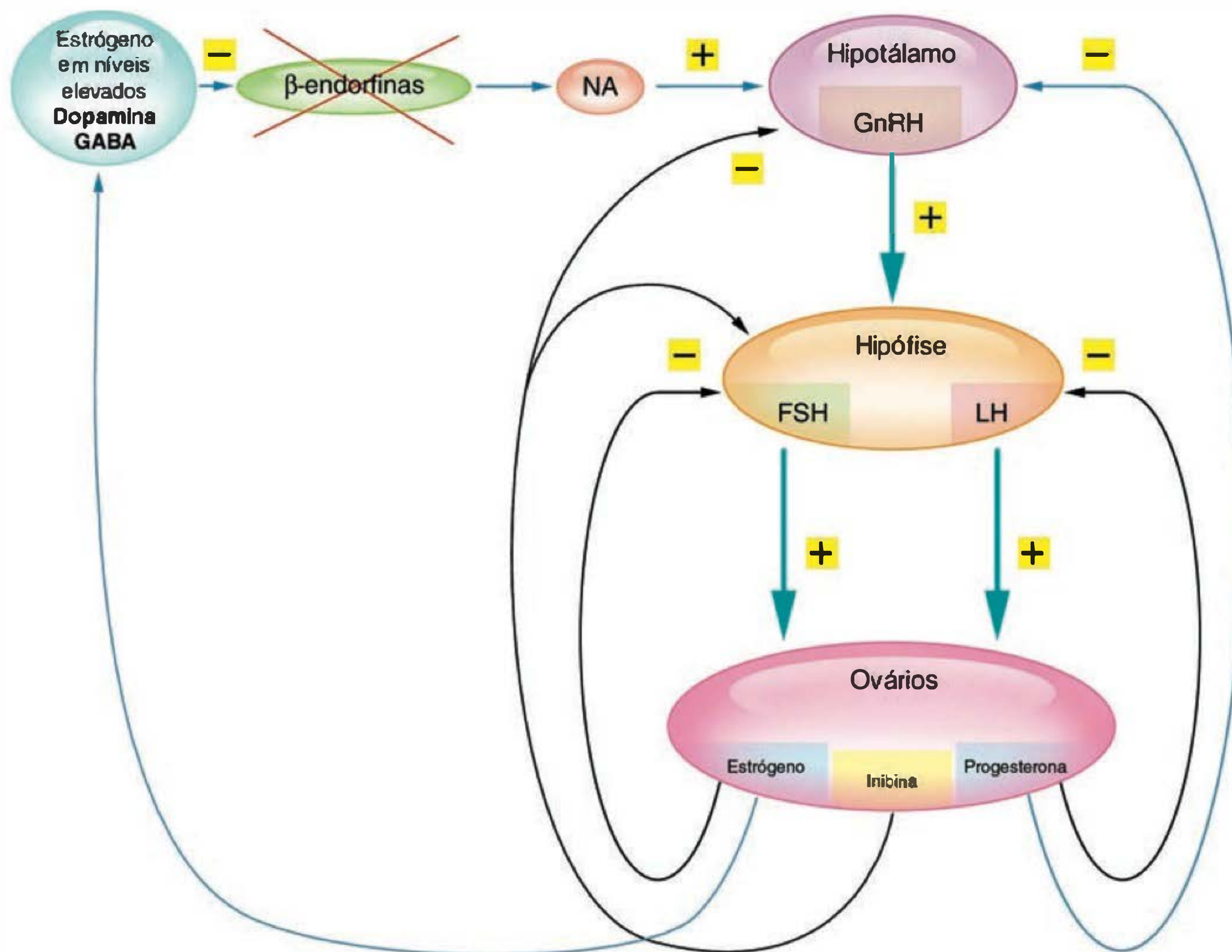


Fig. 56.9 Eixo hipotálamo-hipófise-ovários e seu controle pelos estrogênios secretados pelo folículo dominante, que resultará no pico de LH momentos antes da ovulação. FSH = hormônio folículo-estimulante; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; LH = hormônio luteinizante.

nérgica deste núcleo que, por sua vez, estimula fortemente o hipotálamo endócrino a secretar mais GnRH. Assim, a hipófise secreta grandes quantidades de FSH e LH, gerando um aumento acentuado na liberação de LH pré-ovulação. Entretanto, a regulação da secreção de LH e FSH é bastante complexa. Envolve ações estimulatórias da NA e inibitórias das β -endorfinas. Estas últimas diminuem o estímulo noradrenérgico sobre o hipotálamo. Os próprios estróge-

nos exercem retroalimentação negativa no hipotálamo e na hipófise, controlando negativamente a atividade dessas duas glândulas, além da inibina, que age inibindo a liberação de FSH pelos gonadotrofos (Figura 56.8).

Aproximadamente 16 horas antes da ovulação, a quantidade elevada de E acaba por estimular neurônios hipotálâmicos produtores de neurotransmissores inibitórios, GABA e dopamina (Figura 56.9). Esses neurônios inibem

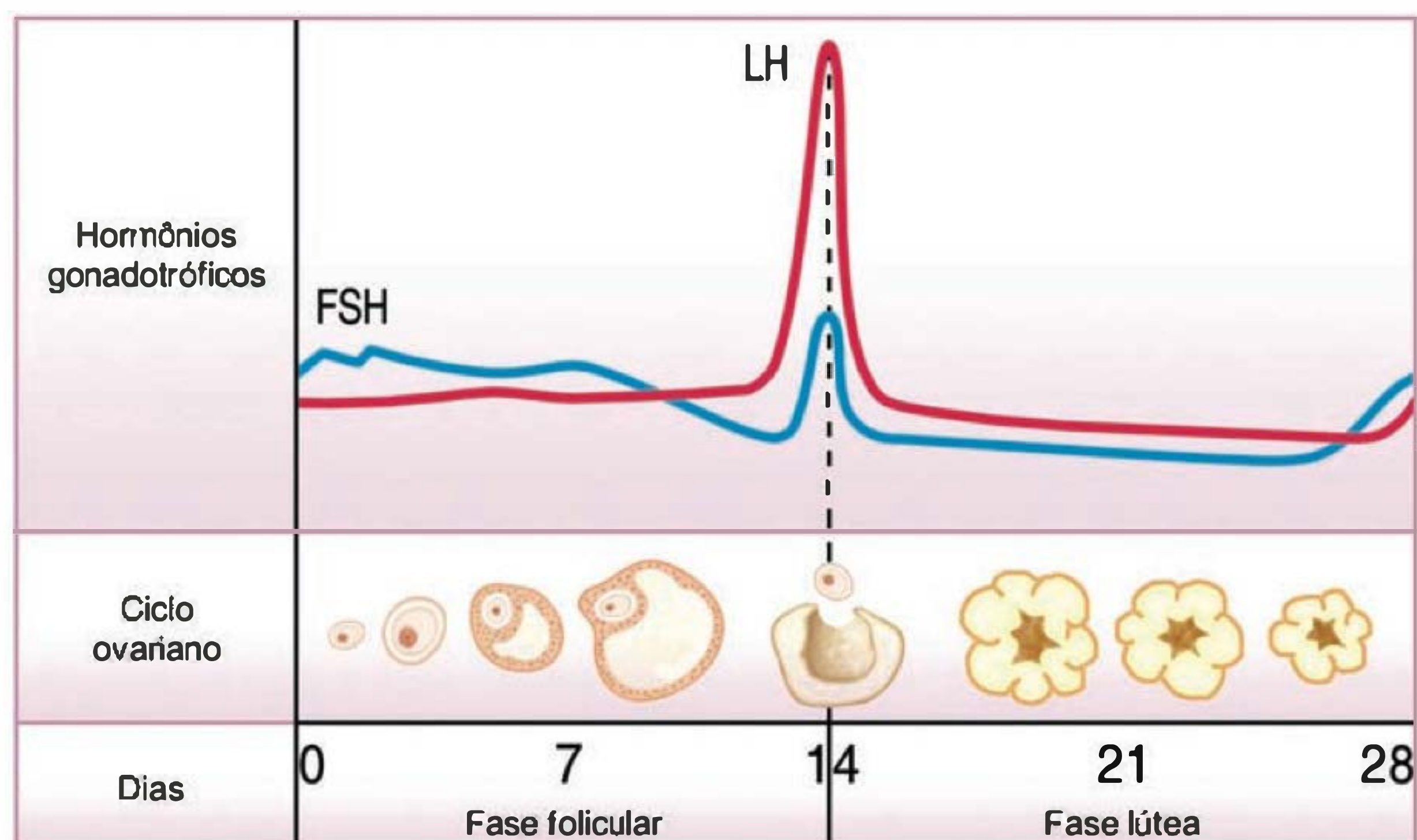


Fig. 56.10 Representação dos níveis plasmáticos de LH e FSH durante todo o ciclo menstrual feminino e a relação desses níveis com o ciclo ovariano mensal. Observamos o pico de LH, responsável pela ovulação. FSH = hormônio folículo-estimulante; LH = hormônio luteinizante.

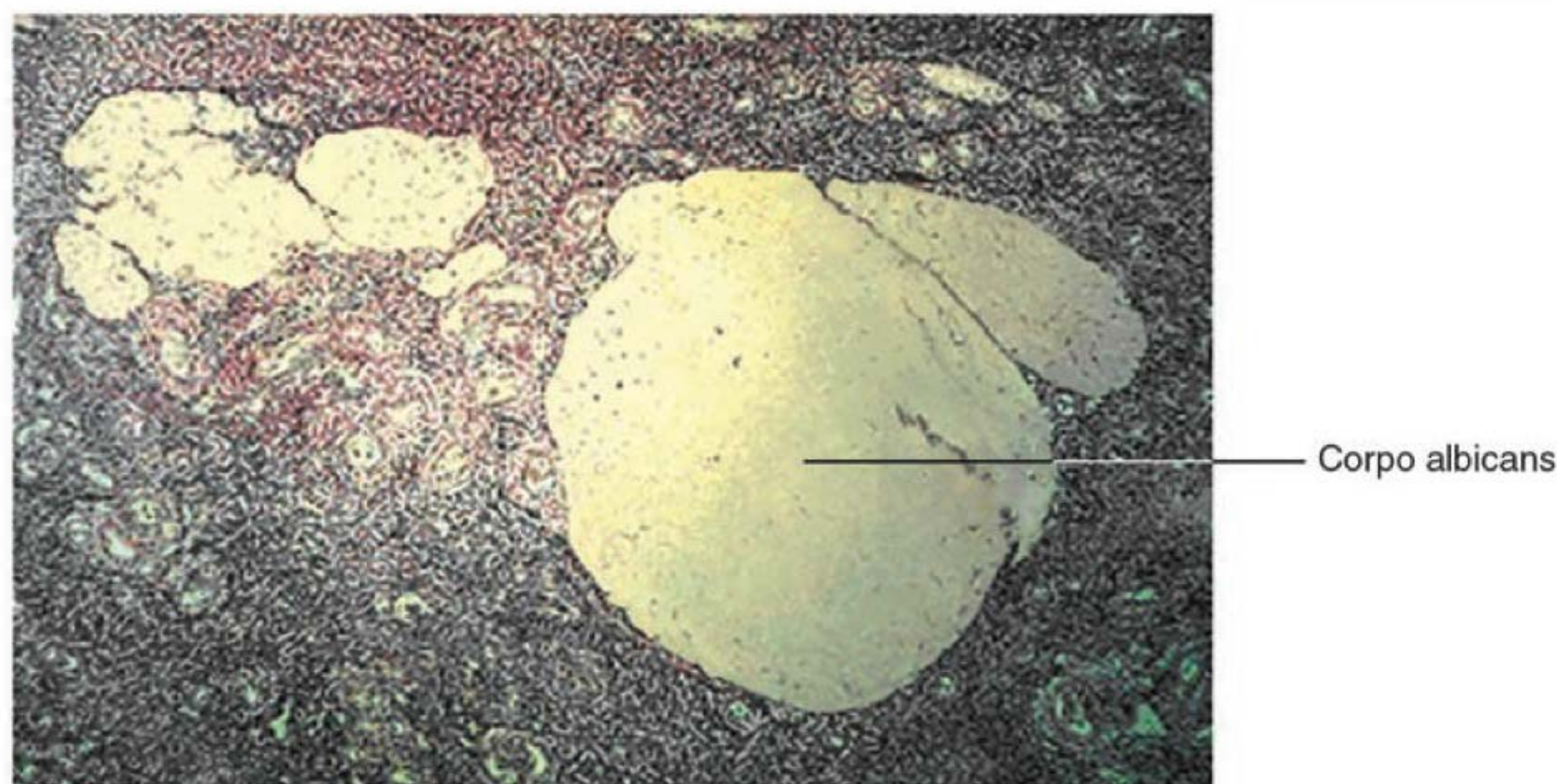


Fig. 56.13 Após a involução do corpo lúteo ocorre a formação do corpo albicans que, durante as semanas seguintes, será substituído por tecido conjuntivo, sendo absorvido pelo organismo.

esteróides e entra em apoptose. Além disso, E_2 e P secretados pelo corpo lúteo exercem *feedback* negativo na hipófise anterior, reduzindo as concentrações de FSH e LH circulantes. Também há a ação da inibina sobre o eixo HHO, bloqueando a secreção de FSH. Com a queda de FSH e LH no sangue, o corpo lúteo se degenera. Macrófagos e linfócitos T migram em direção ao corpo lúteo em apoptose e secretam grandes quantidades de $TNF-\alpha$ e interferon- γ (IFN- γ) que, juntos, aumentam a síntese de $PGF_{2\alpha}$, acelerando a luteólise.

A luteólise se completa em 14 dias, sem variar significativamente entre as mulheres. Assim, em um ciclo menstrual típico de 28 dias, a ovulação ocorre no décimo quarto dia após o início da menstruação. Agora, em um ciclo com duração média de 40 dias, a ovulação ocorre 28 dias após o início da menstruação, e não no meio do ciclo. Para ciclos curtos (por exemplo, 20 dias), a ovulação ocorre no 6º dia, sendo os 14 dias restantes o período de vida do corpo lúteo. A fórmula para o cálculo do dia da ovulação é:

$X - 14 = Y$, onde:

X = número de dias do ciclo menstrual

14 = tempo de vida do corpo lúteo

Y = dias após menstruação em que ocorrerá a ovulação.

Com a involução do corpo lúteo caem as taxas de E, P e inibina, desaparecendo o *feedback* inibitório, fazendo com que a adeno-hipófise secrete mais FSH e, alguns dias depois, mais LH. FSH e LH iniciam o crescimento e maturação de nova coorte de folículos ovarianos, dando início a novo ciclo. Ao mesmo tempo, a redução dramática de E e P na circulação leva a descamação do endométrio, ocorrendo menstruação.

O CICLO ENDOMETRIAL

Paralelamente ao ciclo ovariano ocorre um ciclo de revestimento/descamação da parede do endométrio uterino, o **ciclo endometrial**, que prepara o útero para a nidação do blastocisto. Este ciclo pode ser dividido em duas fases: (1) a primeira, simultânea à fase folicular do ciclo ovariano, é

conhecida como **fase proliferativa** ou **estrogênica** do ciclo endometrial, que antecede a ovulação; (2) a segunda, simultânea à fase lútea, é denominada **fase secretora** ou **progestacional** do ciclo endometrial, que sucede a ovulação. Desta forma, associado ao ciclo ovariano, há um ciclo endometrial com as seguintes etapas: (1) proliferação do endométrio; (2) desenvolvimento da sua capacidade secretora; e (3) descamação endometrial, fase conhecida como menstruação, que só ocorrerá na ausência de fecundação.

Fase proliferativa do ciclo endometrial

No início de cada ciclo menstrual, o endométrio encontra-se descamado com a última menstruação. As suas camadas se destacam, exceto a mais profunda, uma camada delgada na base do endométrio original. Sob influência de E produzidos em quantidades crescentes pelos folículos ovarianos em desenvolvimento, as células endometriais remanescentes proliferam rapidamente e, 5-7 dias após o início da menstruação, a superfície endometrial é reepitalizada, cessando a descamação e o sangramento menstruais. Durante os próximos 7 a 9 dias pré-ovulação, o endométrio aumenta muito sua espessura, devido à multiplicação celular constante do estroma, ao crescimento de glândulas endometriais e à formação de novos vasos sanguíneos que se difundem para dentro do endométrio. As glândulas endometriais, especialmente as da região cervical, secretam um muco elaborado de característica fina e filamentosa, com grande capacidade elástica. Nesta condição, o muco cervical facilita a entrada do espermatozóide e direciona seu movimento em direção às tubas uterinas, local de fertilização do ovócito. Ao final da fase proliferativa, o endométrio está plenamente desenvolvido, capaz de garantir nutrição e abrigo ao feto (Figura 56.14A).

Fase secretora do ciclo endometrial

Após a ovulação, o aumento de E e P plasmáticos, agora produzidos pelo corpo lúteo, faz com que o endométrio fique ainda mais vascularizado e ligeiramente edemaciado. Sob a ação predominante de P, a rápida proliferação celular da fase proliferativa se lentifica. As glândulas endometriais

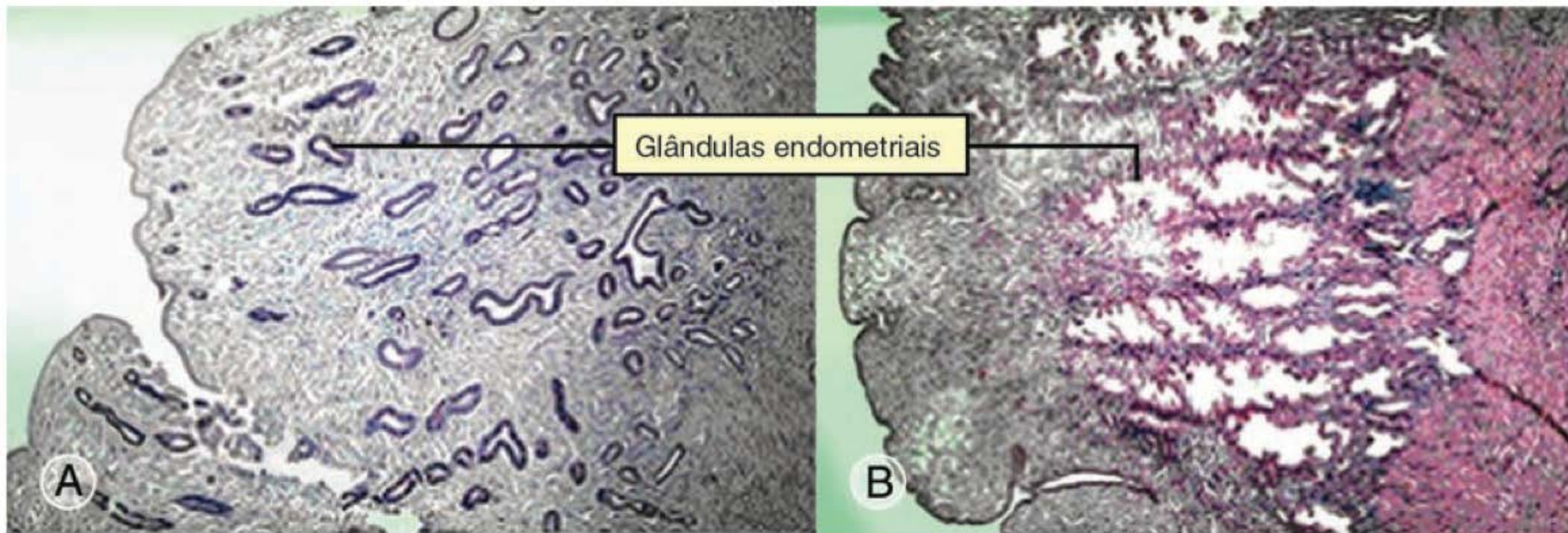


Fig. 56.14 (A) Microscopia do endométrio uterino durante a fase proliferativa. Observa-se que as glândulas endometriais encontram-se em tamanhos reduzidos e com atividade secretora baixa. **(B)** Microscopia do endométrio uterino durante a fase secretora. Sob a ação da progesterona, as glândulas endometriais crescem ainda mais de tamanho, adquirindo grande capacidade de secreção.

se tornam mais espiraladas e sinuosas, e começam a acumular glicogênio. Além disso, as altas taxas de P aumentam as secreções das glândulas endometriais, ricas em glicogênio, glicoproteínas e glicolipídeos, necessários para a nutrição do embrião até a formação da placenta. Aproximadamente uma semana após a ovulação, essas alterações atingem seu máximo, ou seja, o endométrio está repleto de glicogênio, as glândulas endometriais com atividade secretória máxima e os vasos sanguíneos ingurgitados (Figura 56.14B). Com a não ocorrência de gravidez, o corpo lúteo regride, essas alterações degeneram e o estroma sofre descamação, fase conhecida como menstruação.

Menstruação

Com a degeneração endometrial, linfócitos e neutrófilos invadem o endométrio cerca de 2 dias antes da menstruação. A redução abrupta da taxa de E e P, principalmente desta última, propicia a ocorrência de contrações espasmódicas das artérias espirais e da musculatura uterina. Esses efeitos, mediados pela produção local de leucotrienos e prostaglandinas, principalmente a $\text{PGF}_{2\alpha}$, causam isquemia por vaso-espasmo (redução de fluxo sanguíneo e conseqüente queda de fornecimento de O_2 causado pela contração dos vasos sanguíneos) e levam a necrose endometrial e sangramento na camada funcional do endométrio. Sob ação da $\text{PGF}_{2\alpha}$, o miométrio se contrai, expelindo o tecido descamado e o sangue da cavidade uterina. Este fenômeno constitui a menstruação. A menstruação se encerra com a descamação total do endométrio, permanecendo apenas a sua camada basal (ou estrato basal), que contém os brotos glandulares, substratos para a reepitelização do endométrio.

Na fase proliferativa, o crescimento do endométrio é intenso graças ao grande aumento do número de células estromais e glandulares. Estimulada pelos E ovarianos, ocorre também a angiogênese endometrial. Com a involução do corpo lúteo e a queda na taxa de esteróides, o processo de menstruação acontece, expelindo um material rico em células estromais e glandulares, vasos sanguíneos, sangue, leucócitos, prostaglandinas, fibrinolisinase etc. O sangue menstrual não contém coágulos em razão da presença de fibrinolisinase, e é mais rico em sangue arterial (75%) do que venoso (25%). O fluxo menstrual tem duração média de

3-5 dias, podendo variar de 1 a 8 dias. A perda sanguínea média na menstruação é de 30 mL de sangue e 30 mL de líquido seroso, embora essa quantidade varie de mulher para mulher, sendo considerada anormal quando superior a 80 mL. Com a reepitelização do endométrio, a perda de sangue cessa. A presença de leucócitos talvez explique a alta resistência a infecções durante a menstruação.

MENOPAUSA

A menopausa corresponde ao período de vida da mulher em que cessam os ciclos menstruais. Durante a vida fértil da mulher, cerca de 400 a 500 folículos poderão atingir um padrão maduro de desenvolvimento até que, por volta dos 50 anos, isto finda. Entre 40 e 50 anos, os ciclos se tornam mais irregulares, com muitos ciclos anovulatórios em intervalos variáveis e com fluxo sanguíneo muito diminuído. A redução dos folículos é quase completa, e a secreção de esteróides e inibina praticamente cessa, embora alguns folículos ovarianos persistam quiescentes por até 5 anos após a última menstruação. O estrógeno dominante na circulação passa a ser a estrona (E_1), que é produzida principalmente por aromatização periférica (no tecido adiposo) de andrógenos originários do córtex adrenal.

Com o declínio e a cessação da produção hormonal, não há mais retroalimentação negativa sobre a hipófise anterior, e os gonadotrofos passam a secretar gradualmente mais FSH e LH (especialmente FSH). Seus níveis plasmáticos aumentam, em média, 4-10 vezes, comparados com uma fase folicular regular, estabilizando-se nesses patamares 2 anos após a última menstruação.

A redução estrogênica causa redução do epitélio vaginal e perda de sua capacidade secretória. A massa mamária também diminui significativamente. As freqüentes sensações de calor tão características da menopausa apresentam correlação positiva com pulsos de LH e com a labilidade emocional associada à redução da taxa de E plasmático. A mulher menopausada apresenta redução da massa óssea (osteoporose pós-menopausa), tornando-se mais sensível a fraturas, geralmente após acidentes triviais domésticos. A queda de estrógenos também aumenta o risco de doença arterial coronariana.

HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS: ESTRADIOL E PROGESTERONA

Os ovários produzem duas famílias de hormônios esteróides, os **estrógenos (E)** e as **progestinas**. Os estrógenos produzidos pelos ovários são o **17 β -estradiol** (apenas **estradiol** – E₂), a **estrona** (E₁) e o **estriol** (E₃), sendo o primeiro o mais importante deles. A potência biológica do E₂ é cerca de 12 vezes a do E₁ e até 80 vezes a do E₃. A progestina mais importante é a **progesterona (P)**, embora uma pequena quantidade de outra progestina, a **17 α -hidroxiprogesterona**, também seja secretada pelos ovários. De modo geral, os E exercem efeitos proliferativos sobre células específicas do corpo, como células foliculares ovarianas, células do endométrio, glândulas endometriais, entre outras. As progestinas exercem predominantemente efeitos secretores, estimulando as glândulas endometriais e as células secretoras das tubas uterinas a secretar seu muco. São responsáveis pela preparação final do útero para a gravidez, assim como das mamas para a lactação. Entretanto, é importante ressaltar que os efeitos biológicos observados durante o ciclo menstrual são decorrentes de uma ação sinérgica entre esses dois hormônios esteróides. Os ovários também produzem, em pequena escala, andrógenos como androstenediona (A₂), testosterona (T) e diidrotestosterona (DHT).

Estrógenos

São hormônios esteróides que, como os andrógenos e corticosteróides, derivam do colesterol. Exercem ações predominantemente proliferativas sobre os órgãos-alvo. São secretados principalmente pelas células granulosas dos folículos ovarianos, pelo corpo lúteo e pela placenta. A via de biossíntese envolve sua formação a partir dos andrógenos, sendo seus precursores imediatos a androstenediona e a testosterona, conhecidos como andrógenos aromatizáveis. A **aromatase** é a enzima que catalisa a conversão de A₂ em estrona (E₁) e da T em estradiol (E₂), que são produtos finais desta via biossintética (Figura 56.16). As células da teca interna contêm numerosos receptores para LH e este atua por meio de AMPc, ativando uma enzima do complexo **P450 (P450_{sc})** de nome **20,22 desmolase**. Esta enzima converte colesterol em pregnenolona, passo inicial da formação dos esteróides sexuais. O nível crescente de LH estimula as células da teca interna a sintetizar quantidades crescentes de andrógenos, sobretudo de A₂. Este se difunde pela membrana basal, atingindo as células da granulosa. Uma vez no interior dessas células, A₂ é convertida a T ou é aromatizada a E₁. Por sua vez, T é aromatizada, dando origem a E₂. Apenas 2% do E₂ encontra-se livre na circulação, sendo a forma biologicamente ativa. Os outros 98% encontram-se ligados a proteínas transportadoras: *sex hormone-binding globulin* (SHBP, globulina ligadora de hormônio sexual) e albumina. A metabolização ocorre no fígado, onde são conjugados com ácido glicurônico ou sulfato, sendo então excretados pela urina.

A concentração de E₂ varia durante todo o ciclo menstrual (Figura 56.12). Na fase folicular inicial, a concentração no plasma gira em torno de 36 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Momentos antes da ovulação, atinge seu pico máximo, em torno de 380 $\mu\text{g}/\text{dia}$. Na fase lútea, não ultrapassa os 250 $\mu\text{g}/\text{dia}$.

EFEITOS DOS ESTRÓGENOS

Tubas uterinas

Regulam, em parte, a atividade contrátil da musculatura lisa que compõe as tubas. Além disso, as células ciliadas e as células epiteliais secretoras das tubas também são afetadas **pelo hormônio**, sofrendo crescimento e diferenciação. É na altura da ampola da tuba uterina (terço proximal ao ovário) que ocorre a fecundação. Durante a passagem do zigoto pela tuba, as secreções do epitélio tubário são responsáveis pela sua nutrição até que alcance o útero. Além disso, a secreção tubária fornece um meio mucoso no qual o espermatozóide pode se mover contra o movimento ciliar das tubas, indo em direção ao ovócito secundário. Nas células ciliares, os estrogênios aumentam o número de cílios e a velocidade de seu batimento, que se dá sempre em sentido do útero.

Útero

Os estrogênios determinam o crescimento do endométrio e do miométrio (Figura 56.15). Em meninas pré-púberes, o útero tem tamanho reduzido e o miométrio é atrófico e pouco ativo. Os estrógenos estimulam o crescimento do miométrio por hiperplasia e hipertrofia, aumentando seu peso, sua vascularização e a quantidade de proteínas contráteis, pois estimulam a síntese protéica. Sob sua ação, o músculo fica mais ativo e excitável, mais sensível à ocitocina, um neuropeptídeo hipotalâmico.

Vagina

É revestida por epitélio escamoso estratificado, constituído de camadas superficiais, intermediárias, internas, parabasais e basais. Os E são responsáveis pela reepitelização do canal vaginal descamado em virtude da última menstruação. Sob sua ação proliferativa, as células epiteliais crescem e se diferenciam, deixando o epitélio corneificado. Com a progressão do ciclo menstrual, mais camadas de células passam a revestir o epitélio, e as células amadurecem, acumulando glicogênio. O glicogênio tem uma importante função, pois é o substrato alimentar para os bacilos de Döderlein produzirem ácido láctico, importante para a acidificação vaginal (pH em torno de 3,8-4,5). A acidez vaginal dificulta a proliferação bacteriana.

Quando a secreção de E é baixa, como na fase pré-púbere ou pós-menopausa, o epitélio vaginal torna-se muito delgado, menos ácido e mais sensível a infecções, que podem vir acompanhadas de algum sangramento.

Mamas

O crescimento das glândulas mamárias, até atingirem o tamanho adulto, depende totalmente dos estrógenos. Antes da puberdade, o crescimento mamário apenas acompanha o crescimento corporal. Iniciada a puberdade e com o progressivo aumento de E a cada ciclo menstrual, observa-se uma aceleração do seu crescimento total, compreendendo o crescimento e diferenciação do epitélio dos ductos mamários, tecido conjuntivo e ductos lobulares, além das aréolas. Cresce também o tecido adiposo nas mamas de forma seletiva, dando a elas o formato tipicamente feminino.

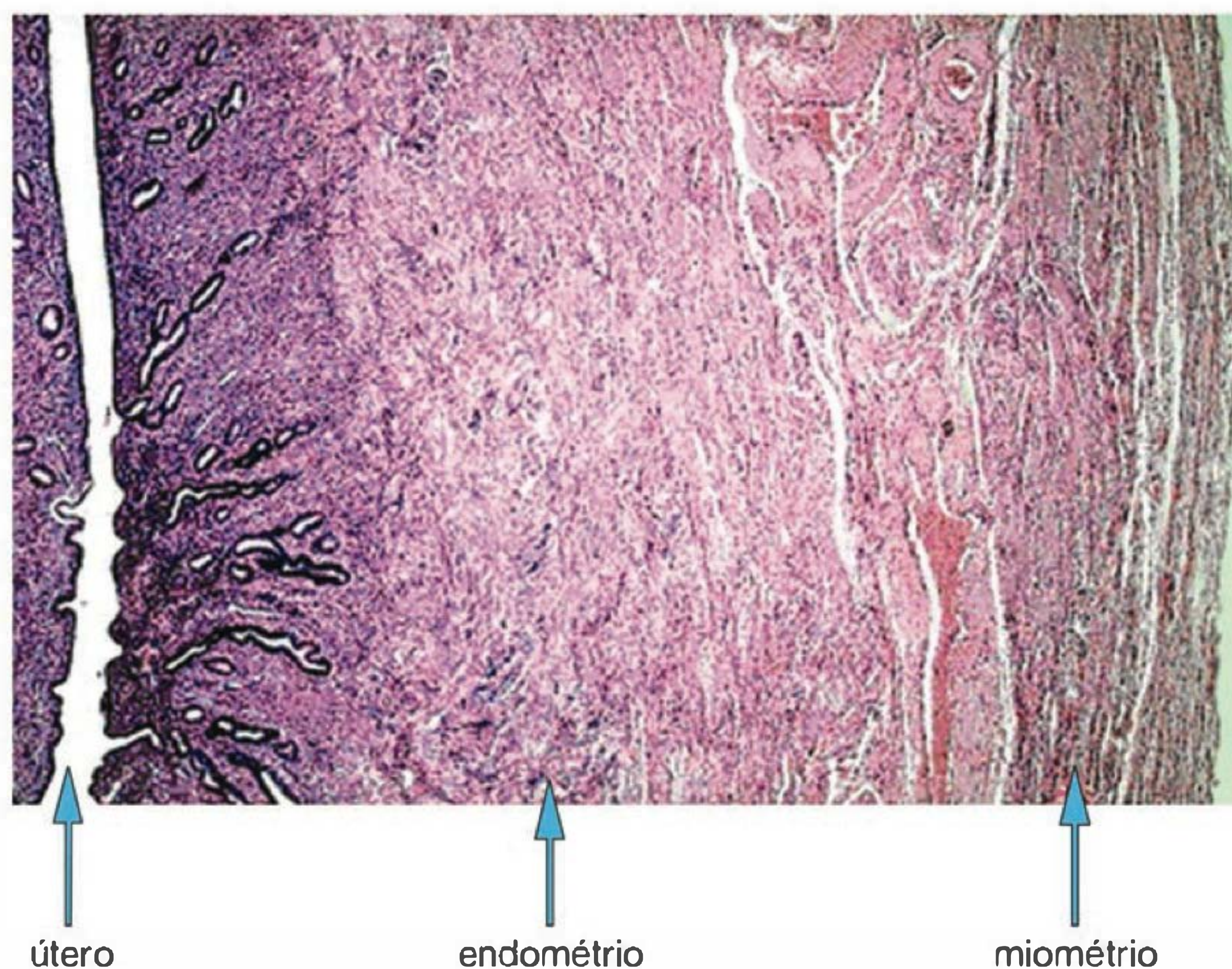


Fig. 56.15 Fotografia das camadas uterinas. Observa-se a cavidade uterina, o endométrio uterino e o miométrio.

Efeitos no tecido ósseo

O esqueleto é um importante órgão-alvo dos E. Sob sua ação há aumento na deposição de cálcio no tecido ósseo, aumentando a velocidade de calcificação das placas epifisárias de ossos longos. As células osteoprogenitoras (osteoblastos) são mais sensíveis ao E_2 do que a T, razão pela qual o crescimento linear da mulher cessa mais rapidamente. Isso justifica a menor estatura final da mulher em relação aos homens. Os quadris e a pelve se alargam, facilitando uma gravidez futura. O E_2 estabiliza a taxa de renovação óssea em adultos, mantendo as taxas de formação óssea e de reabsorção iguais. Na mulher menopausada, o declínio quase absoluto na produção estrogênica reduz drasticamente a atividade osteoblástica, fazendo com que a atividade osteoclástica se sobreponha. Isso propicia o desenvolvimento de osteoporose.

Efeitos no sistema nervoso central

A existência de receptores de estrógenos (ER) em áreas do SNC, além do hipotálamo, mostra a importância desses hormônios na atividade neural. Controlam o comportamento de estro em outras espécies animais, tendo relação com o aumento da libido nas mulheres. Os E interagem com os neurotransmissores GABA, acetilcolina e serotonina. Induzem a sinaptogênese, estando relacionados também com o aprendizado e a memória. A deficiência de estrógenos na mulher (por menopausa ou outra causa) prejudica a memória e causa uma ligeira falta de coordenação motora. Há evidências de que, em seres humanos, retarde a progressão de doença de Alzheimer.

Efeitos na pele

Os E são os responsáveis pela textura macia e lisa da pele, típicas da mulher; no entanto, a pele é mais espessa. Além

disso, tornam a secreção sebácea mais fluida, contrapondo-se aos efeitos androgênicos da testosterona, reduzindo a incidência de cravos e acne. Aumentam a vascularização cutânea. Não afetam muito a distribuição de pêlos, papel exercido pelos andrógenos adrenais.

Efeitos nos vasos sanguíneos

Na ausência de ER, a parede dos vasos sanguíneos torna-se frágil, com tendência a hemorragias. O estradiol aumenta a liberação local de vasodilatadores como óxido nítrico, prostaglandina E_2 e prostaciclina. O E_2 diminui a atividade da endotelina-1, um importante vasoconstritor. Os estrógenos ativam a coagulação sanguínea por aumentar o fator V e a protrombina, reduzem o LDL-colesterol e aumentam o HDL-colesterol, prevenindo a aterogênese.

Efeitos no tecido adiposo

Estrógenos participam da redistribuição de gordura corporal, pois aumentam a deposição de gordura subcutânea em mamas, nádegas e coxas, moldando corpo feminino e diminuindo a densidade corporal total da mulher.

Efeitos no tecido muscular

Estrógenos causam aumento discreto da proteína corporal total, entretanto, sua ação anabólica é discreta comparada à da testosterona.

Progestinas

Também são hormônios esteróides. Estimulam predominantemente secreções em órgãos-alvo. Têm sua secreção aumentada com a formação do corpo lúteo e placenta. A progesterona (P) é um intermediário importante na bios-

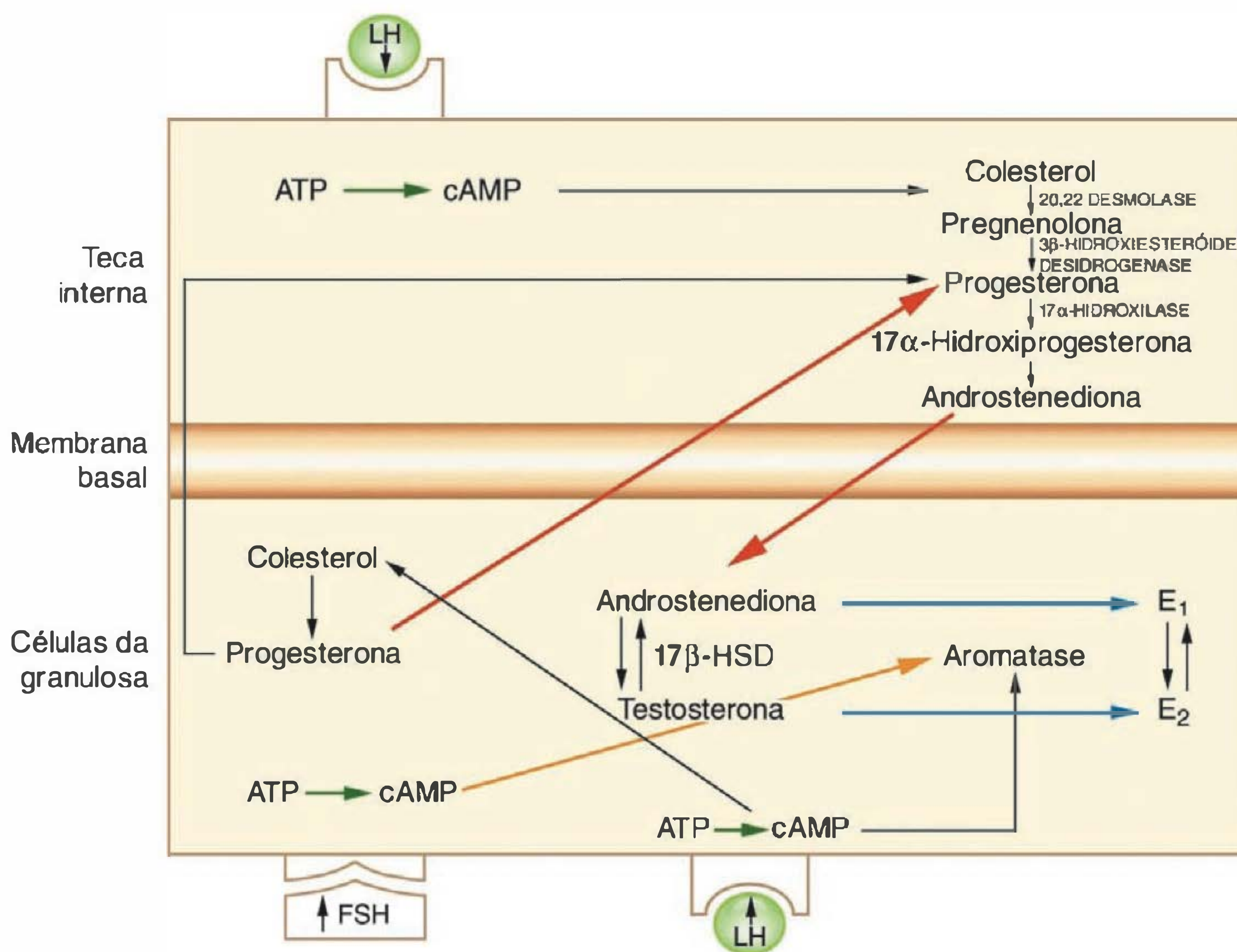


Fig. 56.16 Biossíntese dos hormônios esteróides gonadais a partir da estimulação das gonadotrofinas sobre as células da granulosa e da teca interna. E₁ = estrona; E₂ = estradiol; 17β-HSD = hidroxisteróide desidrogenase. FSH = hormônio folículo-estimulante; LH = hormônio luteinizante.

síntese de esteróides (Figura 56.16). Apenas 2% da P circula livre, sendo esta a forma biologicamente ativa. Os outros 98% estão ligados proteínas transportadoras, notadamente a albumina. A P tem meia-vida curta, sendo convertida no fígado em pregnanediol, que se conjuga ao ácido glicurônico, sendo então excretado na urina.

Na fase folicular a concentração plasmática de P é cerca de 0,9 ng/mL. Após a ovulação e a formação do corpo lúteo a sua concentração aumenta consideravelmente, atingindo valores próximos a 18 ng/mL.

EFEITOS BIOLÓGICOS DA PROGESTERONA

A P age principalmente sobre útero, tubas uterinas, mamas e cérebro.

Efeitos no útero

A principal função da P é promover alterações secretoras no endométrio, preparando o útero para a implantação do blastocisto.

Sob sua ação, as glândulas endometriais tornam-se mais tortuosas, acumulando grandes quantidades de glicogênio em vacúolos na base de cada célula. Conforme a fase lútea prossegue, as glândulas endometriais começam a secretar seu muco rico em glicogênio, glicoproteínas e glicolípídeos. Além disso, a P regula negativamente a atividade dos canais de Ca²⁺ voltagem-dependentes, reduzindo consideravelmente a sua captação pelo miométrio. Reduz

também a excitabilidade miométrial e a sensibilidade à ocitocina. Este efeito antiestrogênico reduz a contratilidade uterina, impedindo a expulsão do blastocisto (efeito antiabortivo).

Efeitos nas tubas uterinas

A P, como o E₂, aumenta as secreções nas células epiteliais tubárias. Sob sua ação, essas células secretam muco rico em nutrientes para o ovócito, espermatozóide e, após a fertilização, para o zigoto. A P também maximiza o movimento das células ciliadas, propelindo o zigoto em direção ao útero.

Efeitos nas mamas

A P estimula o desenvolvimento lóbulo-alveolar, aumentando a proliferação e tamanho de células alveolares. Assim como E₂, a P também induz hipertrofia mamária, não só por estimular o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos, mas também por aumentar a quantidade de líquido no tecido subcutâneo. No entanto, bloqueia a lactogênese.

Outros efeitos

Poucos efeitos sistêmicos da P são conhecidos. É termogênica, sendo a provável responsável pela elevação da temperatura basal em 0,5° C pós-ovulação. Age no SNC, sobre a atividade elétrica de neurônios de várias localizações, estimulando o apetite, produzindo sonolência e alguns

Tabela 56.1 Resumo dos principais efeitos do estradiol e da progesterona em seus respectivos órgãos-alvo. De maneira geral, os estrogênios exercem efeitos proliferativos e a progesterona exerce efeitos secretores

	Estrogênios	Progesterona
Útero	↑↑ Endométrio ↑↑ Miosina ↑↑ Células musculares ↑↑ Vascularização	↑↑ Secreção das glândulas uterinas ↓ Contratilidade ↓ Receptores de ocitocina e estrógenos
Tubas uterinas	↑↑ Células ciliadas e das células secretoras ↑↑ Ativação da musculatura lisa	↑↑ Atividade das células secretoras
Mamas	↑↑ Proliferação dos ductos mamários ↑↑ Estroma, deposição de gordura	↑↑ Lóbulos e dos alvéolos
Pele	Espessamento da pele, textura macia e lisa	
Osso	Proliferação de condrócitos Acelera ossificação da placa epifisária Manutenção da atividade osteoblástica	
Intestino	Reduzem motilidade	
Vasos sanguíneos	↑↑ Viscosidade sanguínea ↑↑ HDL ↑↑ LDL ↑↑ Produção de células vermelhas	
SNC	Efeitos comportamentais ↑↑ Libido	Efeitos anestésicos e hipnóticos
Tecido adiposo	Deposição de gordura nos tecidos subcutâneos e mamas	

SNC = sistema nervoso central.

efeitos analgésicos. A P, por ser antagonista natural da aldosterona, quando em grandes doses produz natriurese (excreção excessiva de sódio na urina). Não possui efeitos anabólicos importantes.

GRAVIDEZ, PARTO E LACTAÇÃO

Um dos objetivos primordiais do desenvolvimento de um sistema reprodutor é o de possibilitar a uma dada espécie animal a geração de um novo ser semelhante por meio da facilitação do encontro dos gametas masculino e feminino, sua gestação e seu nascimento. Neste item, serão descritos os eventos fundamentais de tal processo, cujos detalhes mais importantes referem-se ao organismo de mamíferos, mais particularmente, do ser humano.

A fecundação

O gameta masculino, durante o coito, é ejaculado junto com o líquido seminal no fundo de saco vaginal, logo abaixo do óstio do colo uterino (cérvix). Auxiliado por produtos contidos no sêmen (como, por exemplo, prostaglandinas), nas secreções vaginais e por descargas hormonais reflexas (ocitocina e prolactina) geradas durante o coito em razão do estímulo sensorial da fricção do pênis contra a

mucosa vaginal, ocorre aumento da motilidade miométrial e o útero passa a realizar movimentos de contração e relaxamento rítmicos (3 ciclos por minuto), mediante os quais o sêmen é sugado para dentro da cavidade uterina. Este movimento é muito eficaz pois, em cerca de 5 minutos após a ejaculação, já se detectam espermatozóides no início das tubas uterinas. A sua presença neste local em tão pouco tempo seria impossível com base apenas na sua motilidade própria. A partir daí, o espermatozóide, auxiliado pela movimentação flagelar e nutrido por constituintes do líquido seminal (em especial a frutose), consegue se locomover em direção ao ovócito que foi expelido do ovário durante a ovulação. O encontro entre os gametas ocorre no terço proximal da tuba uterina, onde se dá a concepção, pela penetração do espermatozóide no citoplasma do ovócito secundário. Neste momento, conclui-se a última etapa de meiose com a separação dos núcleos haplóides do “óvulo” e do segundo corpúsculo polar, permitindo que os núcleos do “óvulo” e do espermatozóide possam se unir e formar o núcleo do zigoto. O núcleo do corpúsculo polar é expelido da estrutura.

Para que a fecundação ocorra, tal como descrito, devemos ter em mente que uma série de condições se fazem necessárias:

1. O espermatozóide, após a ejaculação, tem uma sobrevivência curta (não excedendo 48 a 72 horas), de modo que este é o tempo disponível para que fecunde o ovócito. Este, por sua vez, após a ovulação, também tem uma sobrevivência curta (inferior a 24 horas). Assim, a fecundação é uma corrida contra o tempo.
2. As condições do muco cervical são também relevantes, pois na segunda fase do ciclo menstrual, com o aumento da secreção de P, o muco se torna mais espesso, dificultando o acesso do sêmen à cavidade uterina. Portanto, se o coito ocorrer após o segundo dia da ovulação, diminui a probabilidade de acesso do sêmen à cavidade uterina, além do que, o ovócito talvez já não esteja em uma condição fisiológica ideal.
3. Uma vez fecundado, o agora zigoto é transportado em direção ao útero, de modo que, ao atingi-lo (já na forma de um blastocisto maduro), possa se implantar (nidação) e se nutrir. O zigoto é uma estrutura que, embora mais resistente que o ovócito, também tem sobrevida relativamente curta (ao redor de 6-7 dias), mantendo-se à sua própria custa. Durante a primeira semana da fase lútea do ciclo menstrual, o corpo lúteo atinge o seu maior vigor funcional com a produção máxima de P e, portanto, propiciando o máximo desenvolvimento endometrial, condição ideal para a nidação. Passado este período, a produção hormonal do corpo lúteo declina e, com isto, as condições do útero começam a deteriorar.
4. Durante o seu trajeto em direção ao óvulo, ocorre o fenômeno da capacitação do espermatozóide, facilitado pelas secreções da mucosa tubária, que permitirão a esses gametas superar a barreira constituída pela *corona radiata*, que envolve o ovócito.

Em resumo, a fecundação depende da vitalidade do espermatozóide, da sua capacitação, das condições do muco cervical, da motilidade uterina e da maior proximidade entre o coito e a ovulação. Evidentemente, os fatos relatados podem não seguir exatamente da forma cronológica como estão descritos, razão pela qual métodos anticoncepcionais baseados nessa cronologia (como a “tabelinha”) estão muito sujeitos a falhas.

A nidação

Durante o seu percurso na tuba uterina em direção à cavidade uterina, o zigoto sofre as primeiras divisões mitóticas (Figuras 56.17 e 56.18), evoluindo para estágios iniciais de desenvolvimento embrionário: mórula, blastocisto inicial e blastocisto maduro. Neste último estágio, o embrião atinge a cavidade uterina. Ao contato com o endométrio, as células do blastocisto passam a digerir um pequeno orifício na superfície da mucosa, no qual se aninham.

A placentogênese

Uma vez implantado, o blastocisto inicia um processo agressivo de invasão da mucosa, mediante o qual as suas células se multiplicam rapidamente, formando processos digitiformes (vilosidades coriônicas) que vão digerindo e destruindo, no seu trajeto, as células do parênquima endometrial. Essa invasão atinge a rica rede vascular da mucosa, com as vilosidades penetrando no interior de vasos sanguíneos, fazendo, portanto, contato direto com o sangue materno.

A membrana de contato que se forma entre as vilosidades e o sangue materno é conhecida como **córion** e é constituída por duas camadas de células: uma mais externa, em contato com o sangue materno, o **sincício-trofoblasto**, e outra mais

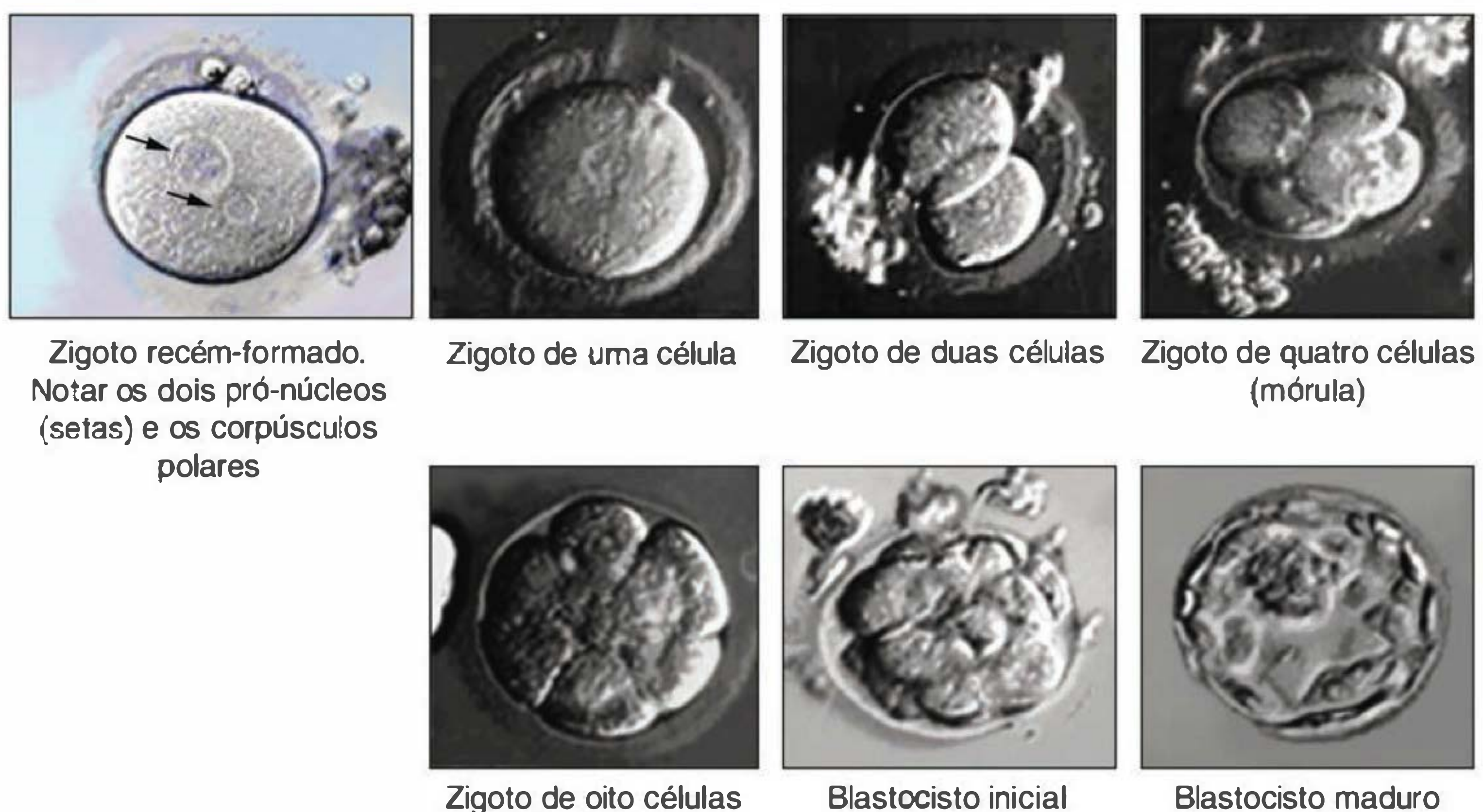


Fig. 56.17 Fotografias dos estágios iniciais do desenvolvimento embrionário, antes da nidação.

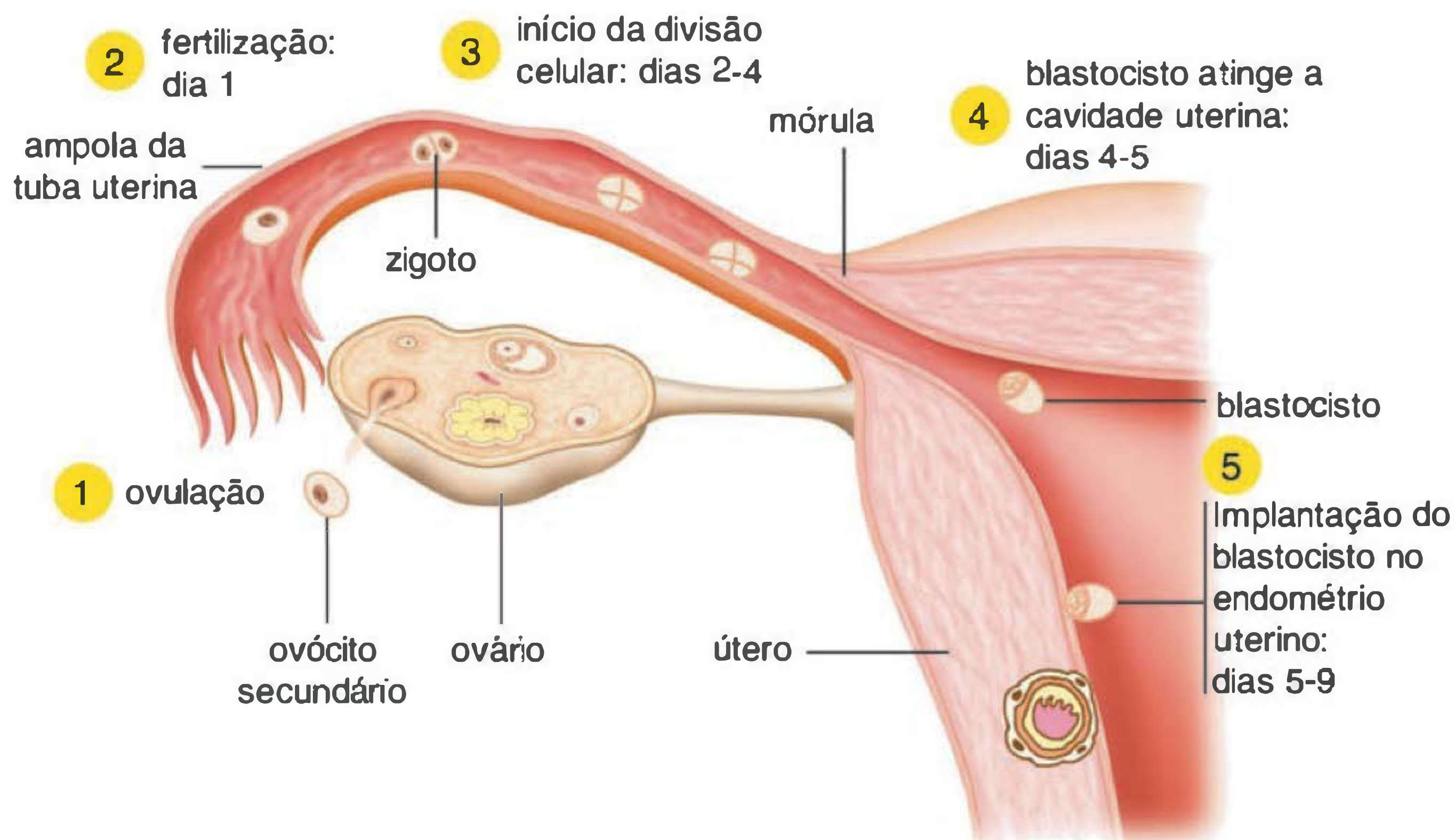


Fig. 56.18 Representação esquemática (não em escala) das diversas etapas de desenvolvimento do zigoto antes de sua implantação no endométrio. Após a fecundação do ovócito secundário pelo espermatozóide, o zigoto inicia seu desenvolvimento até atingir o estágio de blastocisto maduro, estando apto a ser implantado no útero.

interna, o **citotrofoblasto**. Ambas adquirem prontamente a capacidade de sintetizar e secretar hormônios. Ainda, no interior das vilosidades, desenvolve-se um rico suprimento de capilares por onde circula o sangue fetal. Este se dirige à placenta por duas artérias umbilicais que se dispõem de forma helicoidal em torno da veia umbilical mais centralmente localizada no cordão, por onde o sangue retorna ao feto. O sangue que se dirige à placenta é mais pobre em oxigênio e o que retorna ao feto, pela veia, é mais oxigenado.

Em fases mais adiantadas da gravidez, as vilosidades do córion encontram-se completamente mergulhadas em espaços (lagos) venosos formados dentro da camada endometrial. Esses espaços são separados por septos de tecido endometrial, por onde aportam arteríolas que despejam o sangue materno nos lagos venosos. A drenagem deste sangue se dá por vênulas também contidas nos septos (Figura 56.19).

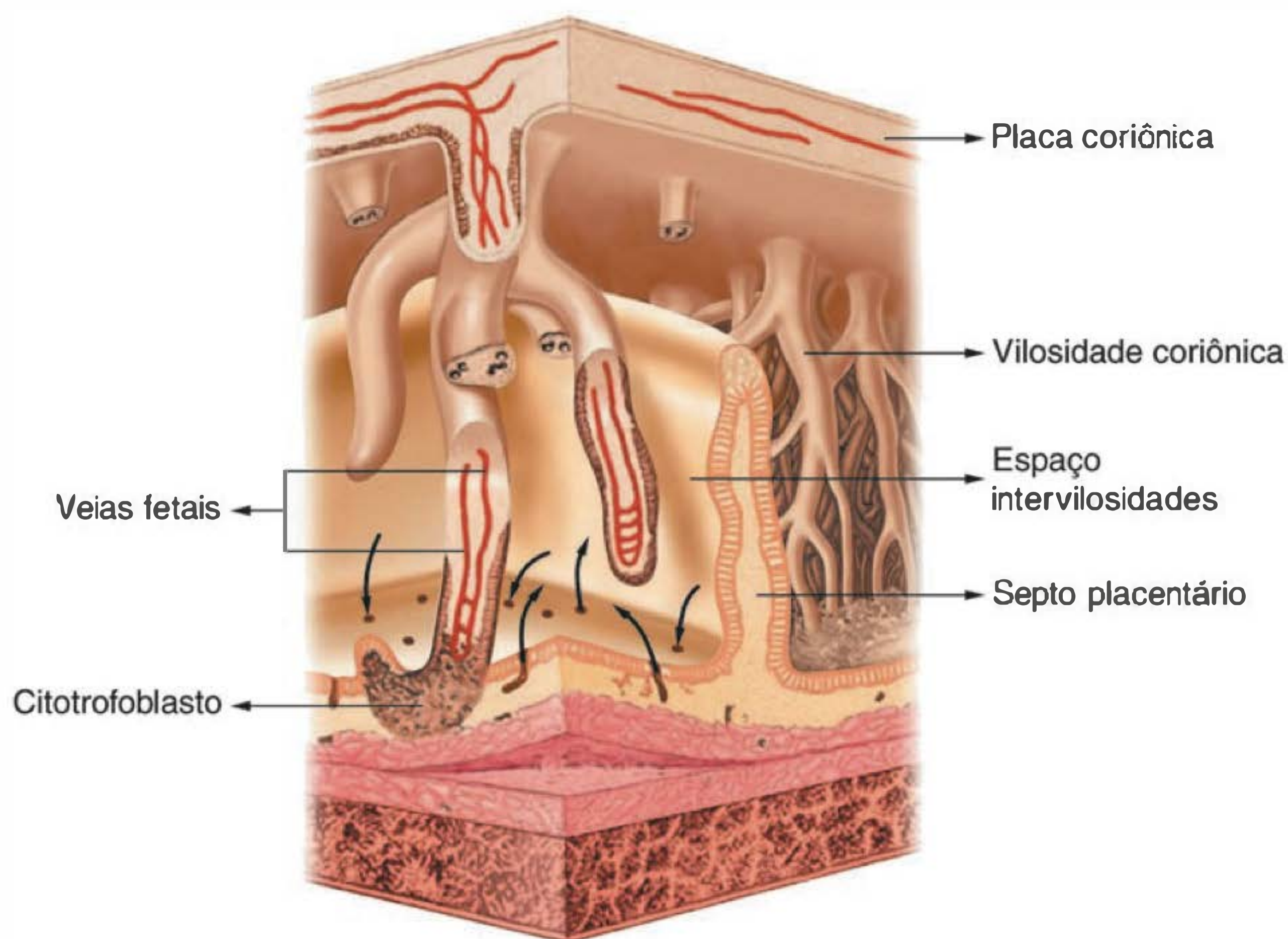


Fig. 56.19 Representação esquemática das principais estruturas internas da placenta.

A superfície de trocas nas vilosidades da placenta aumenta bastante durante a gravidez. O seu desenvolvimento máximo ocorre no final da gestação, quando a área supera 100 m², mostrando a extensão e a intensidade deste processo para nutrir e oxigenar adequadamente o feto. A única barreira existente entre mãe e feto é o trofoblasto. Com o avançar da gestação, esta barreira se torna mais e mais delgada. Às vezes ocorrem pequenas rupturas, permitindo que os sangues fetal e materno se misturem. Alguns casos de incompatibilidade materno-fetal são gerados por este mecanismo (p. ex., a doença hemolítica do recém-nascido, produzida quando a mãe é Rh- e o feto, Rh+).

As trocas entre mãe e feto, através da placenta, envolvem processos de difusão simples (p. ex., difusão de gases: O₂ e CO₂), difusão facilitada por carreadores específicos (p. ex., o transporte de glicose, de aminoácidos) e por transporte ativo com gasto energético (transporte de íons – Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, Cl⁻, HCO₃⁻). Assim, nutrientes, eletrólitos, gases respiratórios, metabólitos e outros produtos (alguns hormônios, drogas) podem permear a barreira placentária e difundir nos dois sentidos: mãe-feto e feto-mãe.

Em resumo, o papel da placenta é crucial. Para o desenvolvimento do feto a placenta realiza as seguintes funções: respiratória (fazendo o papel de pulmão do feto), excretora (pois, através dela, uréia, creatinina, ácido úrico, entre outros podem ser eliminados no sangue materno), nutriz (por absorver carboidratos, lípidos e aminoácidos, além de vitaminas e eletrólitos). A sua complexidade funcional inclui também a função endócrina. Ela sintetiza diferentes tipos de hormônios, desde esteróides a proteínas, mostrando uma enorme diversidade funcional.

ENDOCRINOLOGIA DA GRAVIDEZ

Como foi discutido sobre o ciclo menstrual, após a ovulação, desenvolve-se o corpo lúteo. Este rapidamente adquire a capacidade de sintetizar e secretar progesterona, além dos estrógenos (E₂ e E₁). A P irá estimular o desenvolvimento pleno do endométrio, tornando-o apto a acolher o blastocisto. Porém, o corpo lúteo é uma glândula endócrina transitória, cuja vida útil funcional não excede 12-14 dias. Sendo assim, para se prolongar essa atividade endócrina, o corpo lúteo necessita de estímulo hormonal adequado. Essa estrutura responde muito bem ao LH, porém, a sua secreção, após a ovulação, cai drasticamente. Uma vez tendo ocorrido a fecundação, o zigoto, ao chegar à cavidade uterina, na fase de blastocisto maduro, encontra o endométrio no ápice do seu desenvolvimento, por volta do 7º ou 8º dia após a ovulação. Agora, há condições para a implantação do blastocisto que, rapidamente, inicia a formação da placenta descrita anteriormente. Com isto, em mais 3 a 4 dias, a placenta já está em condições de produzir e secretar a gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio glicoprotéico da mesma família das gonadotrofinas hipofisárias (LH e FSH). Essa produção garante a funcionalidade do corpo lúteo, pois estende a sua vida funcional por mais alguns meses.

A placenta, como órgão endócrino, é capaz de sintetizar e secretar vários hormônios. Entre os principais hormônios produzidos pela placenta estão gonadotrofina coriônica, lactogênio placentário, estrógenos e progesterona.

Gonadotrofina coriônica (hCG)

Este hormônio pertence à família dos hormônios glicoprotéicos como o FSH e o LH hipofisários. Possui duas cadeias protéicas — α e β —, sendo que a cadeia β é a responsável pela atividade biológica do hormônio. Sua produção se inicia precocemente na formação da placenta e seus níveis são detectáveis por volta da segunda semana após a ovulação. A sua produção se intensifica rapidamente, atingindo valores entre 50 e 140 mUI/mL por volta da 10ª-12ª semana de gestação. Após este período, sua produção começa a declinar e se estabiliza em valores de 20-30 mUI/mL até praticamente o final da gestação. O pico máximo de produção de hCG coincide com o período de maior atividade endócrina do corpo lúteo. Com o declínio da concentração plasmática de hCG, o corpo lúteo praticamente cessa a sua produção de esteróides. Contudo, a placenta passa a adquirir essa habilidade e paulatinamente vai substituindo o corpo lúteo no que diz respeito à produção e secreção de esteróides sexuais femininos. Do final do 1º trimestre até o final da gestação, a placenta passa a comandar a produção de estrógenos e P, sendo dispensável o corpo lúteo para a manutenção da gravidez. A hCG é excretada em grandes quantidades pela urina. Os testes de diagnóstico precoce de gravidez se baseiam na detecção imunológica desta proteína na urina da mulher. Há vários produtos em forma de *kits*, normalmente vendidos em farmácias, que realizam esse teste. Assim, quando a mulher apresenta um atraso menstrual, o teste pode ser realizado em uma amostra de urina colhida recentemente. Em caso de positividade do teste, está feito o diagnóstico de gravidez. A detecção pode ser feita em mulheres com aproximadamente uma semana de atraso menstrual. É possível ocorrerem casos falsamente positivos. Estes casos são raros e indicam uma produção anormalmente alta de hCG, que pode ocorrer em casos de pacientes portadoras de certos tipos de tumores malignos (teratomas, coriocarcinomas).

Produção de estrógenos e progesterona na gravidez

Como já foi descrito, o corpo lúteo é extremamente importante para a manutenção do processo inicial da gestação, especialmente por causa da sua capacidade de sintetizar progesterona, que é o principal estimulante da camada endometrial. Entretanto, a sua atividade praticamente cessa ao final do 1º trimestre da gravidez. A placenta, então, passa a sintetizar tanto estrógenos como progesterona. Há, contudo, algumas diferenças na biossíntese estrogênica pela placenta. A placenta possui e expressa a enzima P450_{sc} (enzima de clivagem da cadeia lateral do colesterol), que é chave para a biossíntese de esteróides e é uma enzima mitocondrial (Figura 56.16). Por outro lado, a placenta não é capaz de sintetizar andrógenos, como a desidroepiandrosterona (DHEA), que é a matéria-prima para a biossíntese de andrógenos mais potentes e de estrógenos. Assim, essa categoria de esteróides tem que ser fornecida à placenta. As fontes geradoras de DHEA mais importantes são as adrenais materna e fetal. Na gestação, a adrenal materna não contribui de forma importante, mas a fetal sim. A adrenal fetal, que na vida intra-uterina possui uma camada reticular muito desenvolvida, é o principal fornecedor de DHEA. Esta, após ser

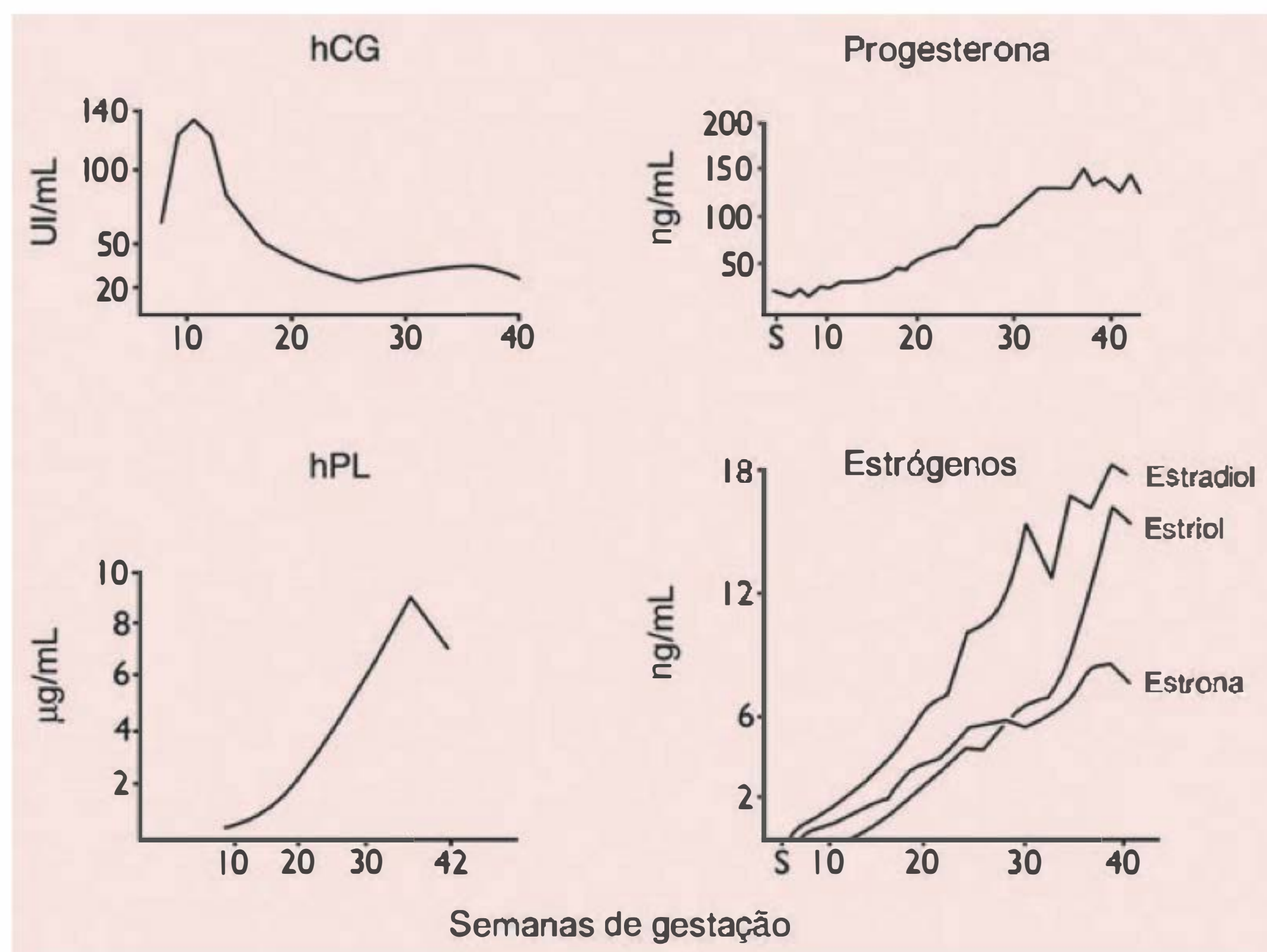


Fig. 56.20 Concentrações plasmáticas dos hormônios placentários durante as 40 semanas de gestação. hCG = gonadotrofina coriônica humana; hPL = lactogênio placentário humano.

secretada pelo córtex adrenal, é transformada no fígado em 16α -hidroxi-DHEA, pela enzima 16α -hidroxilase hepática. Este último composto retorna à circulação fetal e é captado para a placenta, onde é finalmente transformado em estriol (E_3) pela ação da aromatase placentária. O E_3 passa a ser um dos principais estrógenos produzidos pela placenta e sua concentração aumenta acentuadamente até o termo, atingindo valores de $100 \mu\text{g/mL}$. Embora seja menos potente que o E_2 , o mais importante dos estrógenos, a sua produção elevada serve como um índice da vitalidade fetal, por ser o feto o principal fornecedor da sua matéria-prima (Figura 56.20).

Lactogênio placentário (hPL)

O lactogênio placentário, também denominado hormônio somatomamotrófico, é um hormônio protéico pertencente à família dos hormônios somatomamotróficos, da qual fazem parte o GH e a prolactina. Possui ações biológicas similares às do GH, embora menos acentuadas. Não contribui de forma importante para o crescimento fetal. Sua biossíntese e secreção, pequena no início da gestação, aumenta de forma intensa no último trimestre, atingindo valores de 10 mg/mL , muito elevados, sendo capaz de antagonizar a ação da insulina. Assim, é comum o aparecimento de resistência à insulina a partir do 6º mês de gestação. Esta ação reduz o consumo de glicose materno de modo a permitir uma maior utilização de carboidratos pelo feto. Em mulheres com história familiar de diabetes melito, este período da gestação é crítico, pois pode se desenvolver intensa intolerância à glicose, ou mesmo, uma descompensação diabética (Figura 56.20).

Outros hormônios

Durante a gravidez, vários outros hormônios têm sua secreção alterada tanto no corpo lúteo como na placenta. Por exemplo, um hormônio protéico, a **relaxina**, é inicialmente secretado pelo corpo lúteo e posteriormente pela

placenta. Tem a propriedade de diminuir a contratilidade uterina e, portanto, inibir a indução de trabalho de parto prematuro. Além disso, atua melhorando as propriedades elásticas da pelve, atuando de forma a preparar esta estrutura para o parto. Outros hormônios, como GnRH e inibinas, também foram demonstrados, revelando um eixo GnRH-hCG-estrógenos/inibinas placentário, semelhante ao eixo hipotálamo-hipófise-ovários, cuja função, embora não de todo esclarecida, envolve o controle da produção local de hCG.

REPERCUSSÕES FISIOLÓGICAS DA GRAVIDEZ PARA A MULHER

Diversos parâmetros fisiológicos se alteram na mulher, ao longo da gravidez. São modificações que a preparam para suportar o feto em crescimento e para o parto. Essas modificações envolvem os sistemas cardiovascular, respiratório, excretor, digestório, locomotor, endócrino e neural. A mulher grávida tem ganho de peso considerável, em consequência de: (1) crescimento fetal; (2) crescimento da placenta e anexos; (3) líquido amniótico; (4) crescimento das mamas; (5) aumento da volemia; (6) aumento da massa uterina; (7) aumento da massa adiposa em certas regiões (mamas e região pélvica). No total, um ganho de aproximadamente $13,5\text{--}16 \text{ kg}$ é considerado normal (Figura 56.21).

As consequências fisiológicas dessas modificações são as seguintes: o aumento do volume sanguíneo se acompanha de aumento do débito cardíaco. Não se deve esquecer que o crescimento de útero, placenta e anexos requer um aumento considerável de irrigação, além do que não deve haver redução de fluxo sanguíneo para outras regiões. O complexo controle cardiovascular para suprir essas funções é abrangente e as adaptações têm que ser constantemente ajustadas com o avanço da gravidez. Descrições mais detalhadas desses processos podem ser vistas em textos específicos de Obstetrícia.

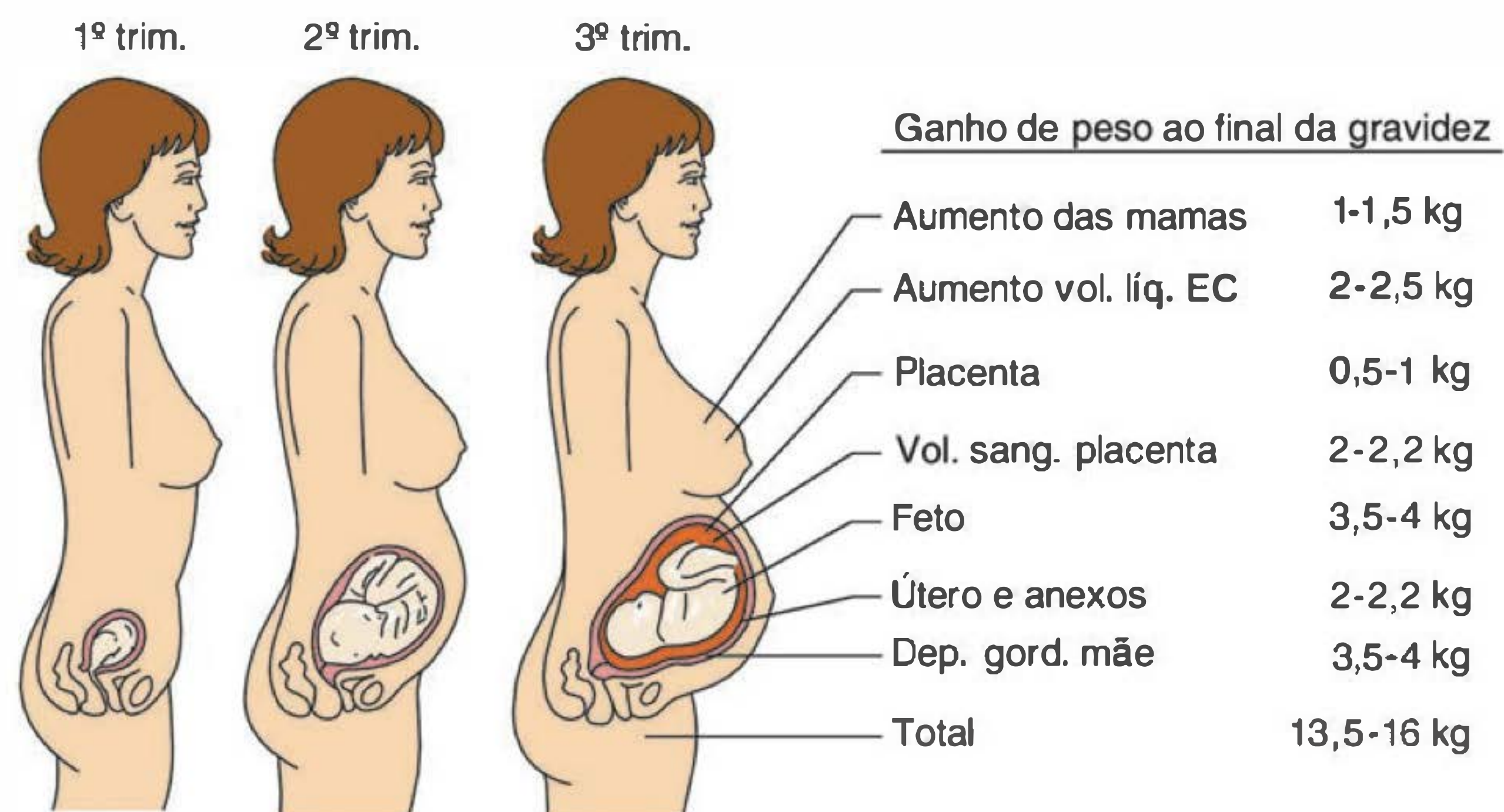


Fig. 56.21 Representação do ganho de peso corporal da mulher grávida ao longo dos três trimestres de gestação. Vol. líq. EC = volume do líquido extracelular; Vol. sang. = volume de sangue; Dep. gord. = depósito de gordura.

PARTO

Na espécie humana, a duração média da gestação, contada a partir do início da última menstruação, é de 40 ± 2 semanas. Os processos envolvidos no desencadeamento do parto ainda não estão completamente elucidados. Entretanto, alguns fatos já estão bem estabelecidos e serão descritos a seguir.

Contratilidade uterina

Durante a gestação, o miométrio apresenta periodicamente contrações que são esporádicas no início, mas que aos poucos se tornam mais frequentes e mais intensas. As contrações se iniciam em áreas localizadas próximo às tubas uterinas que possuem células que funcionam como marcapassos, isto é, miócitos modificados que têm a propriedade de apresentar despolarização espontânea do seu potencial de membrana. Os potenciais de ação aí gerados se propagam de célula para célula, de modo a atingir toda a musculatura miometrial, levando a uma contração global da parede uterina. Esta contração produz uma elevação da pressão intra-uterina (PIU). Como foi mencionado, estrógenos aumentam a excitabilidade e a contratilidade miometrial, enquanto a progesterona antagoniza esta ação. Por esta razão, o equilíbrio na produção de E e P resulta em pouca ação contrátil do miométrio, além de serem fracas as contrações e raros os episódios durante a maior parte da gestação, não alterando substancialmente a PIU, e a gestante raramente as percebe. Com a aproximação do parto, a intensidade e a frequência das contrações aumentam, elevando as pressões para mais de 20 mmHg, tornando-as perceptíveis pelas gestantes.

Ao final da gestação, verifica-se uma queda dos níveis de progesterona, desequilibrando o balanço E/P, passando a predominar a ação estrogênica. Não são muito claras as razões para a queda da P. Foi verificado aumento da produção e secreção de glicocorticóides pelas adrenais fetais. Esses hormônios atuam sobre a placenta, restando

a sua produção de progesterona. O aumento de cortisol e o predomínio da ação estrogênica estimulam o aumento de receptores de ocitocina no miométrio, tornando-o mais sensível ao hormônio ocitocina. Assim, as contrações atingem toda a musculatura miometrial, persistindo por aproximadamente 60-90 segundos. Do início do trabalho de parto até a expulsão do feto, as contrações aumentam o seu ritmo de 1 a cada 10 minutos para 4-5 a cada 10 minutos (período expulsivo). A intensidade da PIU chega a 60 mmHg no pico da contração, também denominado sístole uterina.

Os eventos desencadeados pelas contrações uterinas distendem estruturas da pelve da gestante. Isto provoca sensações de desconforto à mãe. Além disso, a distensão pélvica estimula terminais sensoriais que enviam impulsos via medula sacral para centros nervosos superiores, chegando aos neurônios magnocelulares ocitocinérgicos dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo. Estes se despolarizam e induzem a secreção de ocitocina pela neuro-hipófise. Esta irá aumentar ainda mais as contrações uterinas e a síntese local de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) no endométrio. A $PGF_{2\alpha}$ é o mais potente ocitócico (substância que provoca contração uterina) natural conhecido. Ao desencadear maior intensidade de contração, mais estímulos são enviados ao SNC, resultando em aumento ainda maior da secreção de ocitocina. Este é um caso típico de fenômeno de retroalimentação positiva.

A contração do útero desencadeia o reflexo de defecação, pelo qual a mãe contrai voluntariamente a musculatura da parede abdominal. Isto aumenta ainda mais a pressão na cavidade abdominal e na cavidade uterina. No seu conjunto, contração uterina mais contração abdominal elevam a PIU para 110-120 mmHg, acelerando o trabalho de parto.

Com a expulsão do feto, as contrações uterinas não cessam de imediato. Ao contrário, tornam-se mais intensas, embora as sensações de desconforto e dor da mãe desapareçam quase que por completo. As contrações pós-parto têm

por finalidade: (1) provocar o descolamento da placenta, decídua e anexos; (2) comprimir a região de inserção da placenta, evitando que ocorra uma hemorragia pós-parto; (3) por comprimirem a placenta dentro da cavidade uterina, fazem com que um certo volume de sangue (ao redor de 50-80 mL) seja transferido para a criança pelo cordão umbilical, amenizando os efeitos de uma anemia (redução de número de hemácias) fisiológica que ocorre nos recém-nascidos nos dias que se seguem ao nascimento; e (4) propiciar a acomodação do útero à cavidade pélvica.

LACTAÇÃO

Lactogênese é o preparo da glândula mamária para a amamentação. A produção do leite é um processo que atinge a sua plenitude com o desenvolvimento final das mamas que acompanha o processo da gestação. Assim, durante a gravidez, devido à intensa produção hormonal (principalmente de estrógenos), o crescimento ductal é estimulado e aumenta a síntese de receptores para prolactina. A progesterona estimula o crescimento alveolar, mas inibe a síntese de leite (denominada **galactopoiese** ou lactogênese); as mamas são estimuladas ao máximo, embora a produção do leite requeira outros fatores adicionais. Após o parto, a produção desses hormônios cessa (não há mais a placenta), e outros hormônios, em cooperação, passam a atuar na mama, agora devidamente preparada: prolactina, glicocorticóides, GH, IGF e insulina. A **prolactina** é fundamental, pois estimula a síntese de caseína (principal proteína do leite) e de lactalbumina (importante para a síntese de lactose – principal carboidrato do leite). Este hormônio é produzido por lactotrofos da adeno-hipófise e sua secreção é inibida por dopamina, presente em altas concentrações na eminência mediana. O seu peso molecular é de 22 kDa e é um polipeptídeo de 198 aminoácidos. O cortisol é também importante para a biossíntese de caseína e de lactalbumina. As células que constituem o epitélio alveolar são responsáveis pela biossíntese dos constituintes do leite, a saber: (1) proteínas (caseína, lactalbumina) cuja concentração é de 0,9 g/dL no leite maduro humano; (2) carboidratos (lactose), que compreende cerca de 7 g/dL; (3) lipídeos (principalmente triacilgliceróis), cerca de 4 g/dL; (4) água e eletrólitos (Na, Cl, K, Ca, Mg, fosfatos); e (5) oligoelementos (Fe, Cu e Zn, além de vitaminas lipossolúveis e do complexo B). A composição pode variar, dependendo do estado nutricional da mãe. Em geral, no início da lactogênese (primeiros 2 a 4 dias), o produto gerado não é o leite, mas uma secreção mais amarelada denominada **coloostro** que é muito rica em proteínas (cerca de 4 g/dL). Aos poucos, ela vai adquirindo as características do leite descritas.

Como foi mencionado, o principal hormônio estimulante da lactogênese é a prolactina (PRL). A sua produção aumenta paulatinamente durante a gestação, atingindo níveis máximos no período do parto. Após o parto, as concentrações plasmáticas deste hormônio caem rapidamente, mas a secreção passa a ser episódica, com o início da amamentação. A cada mamada, a secreção deste hormônio é estimulada reflexamente. Estímulos provenientes da sucção dos mamilos promovem uma diminuição da secreção de dopamina e sua concentração na região da eminência mediana cai acentuadamente. Como a dopamina é um fator inibidor da secreção de PRL, ocorre aumento de sua

secreção. Contudo, admite-se que, além da supressão do fator inibitório, é estimulada a produção de um fator estimulador da secreção de PRL (PRF), ainda não muito bem identificado. Alguns peptídeos hipotalâmicos têm sido propostos como o PRF. Entre eles, existem evidências de que o TRH seja este fator, mas outros foram também propostos, como serotonina, histamina, neurotensina, endorfinas, VIP (peptídeo intestinal vasoativo). A sucção do mamilo é importante para a secreção de PRL e produção do leite, uma vez que, ao deixar de amamentar, cessam rapidamente esses processos. Após cerca de 3 meses pós-parto, a secreção reflexa de PRL, embora ocorra a cada episódio de amamentação, tem sua intensidade bastante reduzida, embora a intensidade da produção do leite permaneça inalterada. É importante ressaltar que, durante o período de amamentação, especialmente nos primeiros 6 meses, o eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO) permanece inativo, de modo que, durante este período, não ocorrem ciclos menstruais, fenômeno conhecido como **amenorréia** pós-parto. Além desse efeito inibidor do eixo HHO, a prolactina tem efeitos no ovário, tornando-o menos sensível às gonadotrofinas.

Produção do leite

MECANISMO DE AÇÃO DA PRL

A PRL liberada pelos lactotrofos hipofisários age em suas células-alvo, mediante a interação com receptores específicos, PRL-R, localizados na membrana plasmática. Há uma variedade grande de células-alvo, entre as quais iremos ressaltar as células do epitélio alveolar das mamas, responsáveis pela produção do leite. Além destas, cabe mencionar as células do corpo lúteo.

Para desencadear o seu efeito, a PRL se liga ao receptor. Em seguida, forma-se um dímero com outro receptor. Assim, uma molécula de PRL se liga e dimeriza dois receptores. Na sua porção intracitoplasmática, o receptor se associa com uma quinase protéica intracitoplasmática, a **Janus quinase 2 (JAK2)**, que é uma tirosil-quinase. Assim, a JAK2 fosforila o receptor em um resíduo tirosina, ao mesmo tempo que fosforila um outro substrato intracelular, a proteína **STAT5** (*signal transducing and activator of translation 5*), que é um fator de transcrição. Este, uma vez fosforilado, se dimeriza com outro STAT5, e o conjunto se desloca para o núcleo, onde inicia a ativação da expressão gênica. Propõe-se, ainda, que o PRL-P, ativado, possa fosforilar outros substratos citoplasmáticos, entre eles, a proteína **Shc**, que inicia uma reação de propagação do sinal da PRL, resultando na ativação de enzimas denominadas **MAP** (*mitogen activating protein*) quinases. Ambos os caminhos de propagação do sinal resultam em aumento da expressão gênica de diversas proteínas, entre as quais a caseína e a lactalbumina, aumento da captação de glicose pelas células e aumento do ritmo de síntese de lactose. Além disso, desencadeiam-se, também, aumento da captação de ácidos graxos e síntese de triacilgliceróis (TAG). Estes são os principais produtos constituintes do leite.

MANUTENÇÃO DA PRODUÇÃO DO LEITE

A glândula mamária é constituída de ductos e alvéolos, conforme a Figura 56.22. O leite produzido pelas células do epitélio alveolar é secretado para dentro da cavidade alveolar, onde fica armazenado, sendo drenado para os

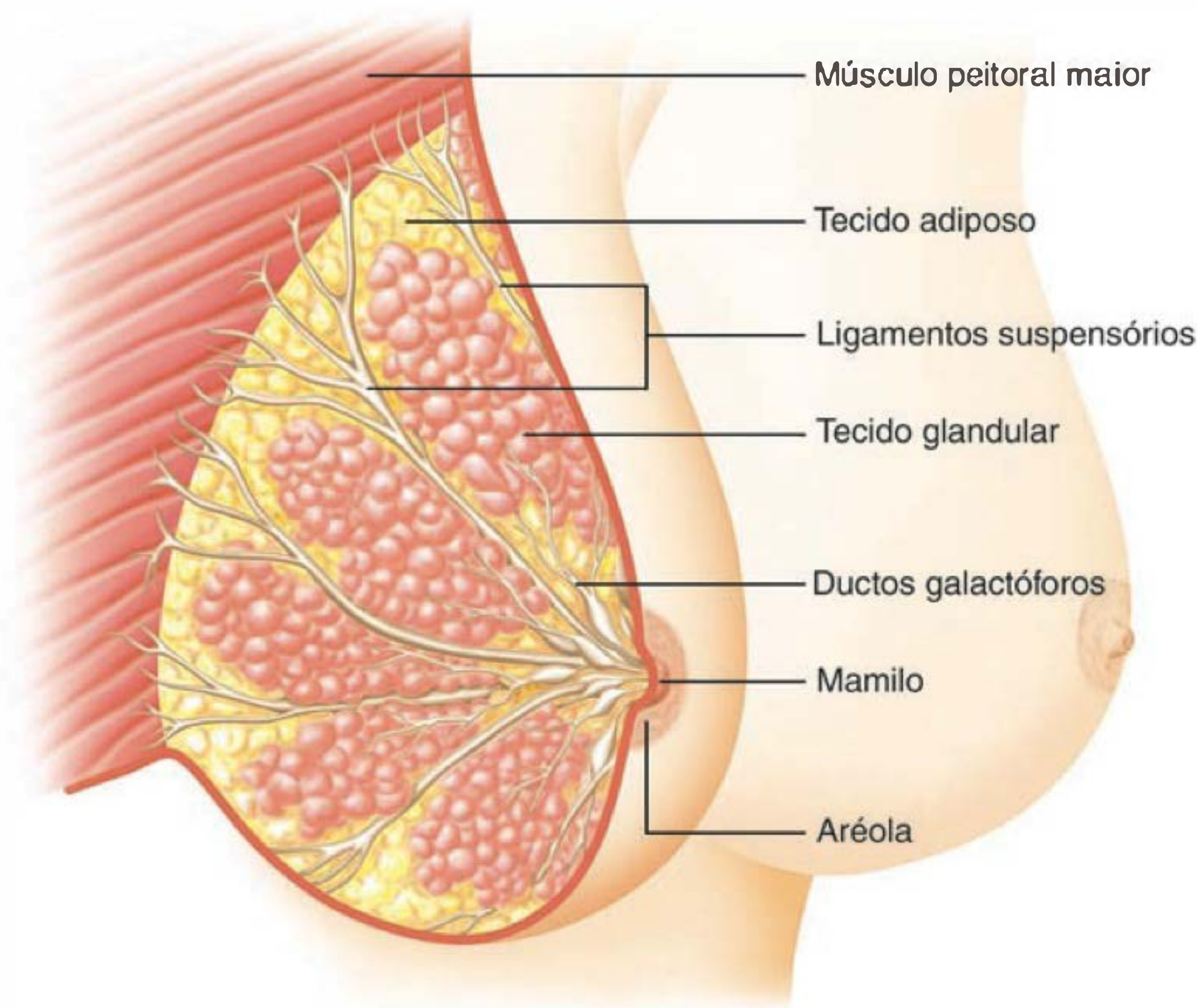


Fig. 56.22 Representação de uma mama e suas principais estruturas internas.

seios lactíferos, de onde é sugado durante a amamentação. A sucção do mamilo pela criança estimula terminais sensoriais que enviam impulsos nervosos para o SNC que culminam por bloquear a secreção de dopamina (fator inibidor da secreção de PRL) e por estimular a liberação de hormônios liberadores de PRL (TRH e VIP). Assim, a sucção do mamilo perpetua o processo de produção do leite, pois estimula a secreção de PRL pelos lactotrofos, e propicia o esvaziamento do leite da mama. Além disso, a PRL promove a inibição da secreção de gonadotrofinas, o que interrompe a retomada dos ciclos menstruais. Com isto, a **lactante** (mulher que amamenta) desenvolve, durante esta fase, um quadro de **amenorréia** (parada dos ciclos menstruais) que, em geral, perdura durante os primeiros meses de amamentação. Comumente, passados 6 ou mais meses de amamentação, os ciclos ovulatórios retornam, mesmo que a mãe continue amamentando.

EJEÇÃO DO LEITE

A sucção do mamilo não só desencadeia a secreção de prolactina que prepara a produção de leite para repor o conteúdo sugado pela criança, mas leva também à secreção reflexa de ocitocina. Esta ocorre em cerca de 20 a 30 segundos do início da sucção mamilar. Com a sucção mamilar, ocorre aumento dos disparos de neurônios ocitocinérgicos, seguido de um pico de secreção de ocitocina cerca de 30 segundos após o início da mamada. Este hormônio atua sobre células mioepiteliais que envolvem os alvéolos e se contraem, aumentando a pressão intra-alveolar e esvaziando o seu conteúdo (ejeção) para os ductos e seios lactíferos.

MECANISMO DE AÇÃO DA OCITOCINA

A ocitocina atua principalmente sobre células da musculatura lisa do miométrio e sobre células mioepiteliais que

circundam os alvéolos mamários. Nestas células, o hormônio interage com receptores de membrana, que pertencem à família de receptores que ativam proteínas G. Assim, os receptores de ocitocina são proteínas contendo 369 aminoácidos, cujo gene foi localizado no braço curto do cromossoma 3. Esse receptor apresenta um certo grau de similaridade com os receptores V_1 e V_2 da vasopressina, o que explica o fato de a ocitocina apresentar algum efeito antidiurético e vasopressor, tal como o hormônio antidiurético também possui alguma ação ocitócica. Uma vez ativado pela ligação ao hormônio, o receptor atua sobre uma proteína $Gq\alpha$, levando à ativação de uma fosfolipase C do folheto interno (citoplasmático) da membrana celular e à formação de inositol trisfosfato (IP_3), à ativação de quinase protéica C (PKC). O IP_3 , por sua vez, promove a entrada para o citossol de Ca^{2+} armazenado em cisternas do retículo endoplasmático. O aumento do Ca^{2+} promove a contração da musculatura.

LEITURA ADICIONAL

1. Delemarre-van de Waal HA. Regulation of puberty. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 16(1):1-12.
2. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80(4):1524-631.
3. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and cyclic regulation of ovarian follicles. *Endocrine Rev* 2000; 21(2):200-14.
4. Nilsson S, Mäkelä S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, Enmark E, Pettersson K, Warner M, Gustafsson J-Å. Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 2001; 81(4):1536-65.
5. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev* 2000; 80(1):2-29.

APÊNDICE

O ALFABETO GREGO

α	A	alfa
β	B	beta
γ	Γ	gama
δ	Δ	delta
ε	E	épsilon
ζ	Z	dzeta
η	H	eta
θ – θ	Θ	teta

ι	I	iota
κ	K	capa
λ	Λ	lambda
μ	M	mü (mi)
ν	N	nü (ni)
ξ	Ξ	csi
ο	●	ômicron
π	Π	pi

ρ	P	rô
σ – ς	Σ	sigma
τ	T	tau
ψ	Ψ	ípsilon
φ	Φ	fi
χ	X	qui
ψ	Ψ	psi
ω	Ω	ômega

VALORES NORMAIS

Organismo e célula	
Composição química de 1 kg de massa corporal sem gordura	720 g de água; 210 g de proteínas; 22,4 g de Ca; 12 g de P; 2,7 g de K; 1,8 g de Cl; 0,47 g de Mg

Sistema cardiovascular	
Peso do coração	250 a 350 g
Débito cardíaco em repouso/máximo	5 a 6 L/25 L
Pulso em repouso = ritmo sinusal	60 a 75 (máx. 100)/min
Ritmo do nodo AV	40-55/min
Ritmo ventricular	25-40/min
Pressão arterial (segundo Riva-Rocci)	sist./diast. 120/80 mm Hg
Pressão nas artérias pulmonares	sist./diast. 20/7 mm Hg
Pressão venosa central	3-6 mm Hg
Pressão da veia porta	3-6 mm Hg
Volume ventricular diastólico/sistólico final	120 mL/40 mL
Fração de ejeção	0,67

Fluxo sanguíneo	% DC	por kg de tecido
Coração	4%	0,8 mL/min
Cérebro	13%	0,5 mL/min
Rins	20%	4 mL/min
Trato gastrintestinal = Fluxo sanguíneo na veia porta	16%	0,7 mL/min
Fígado, fluxo arterial através da artéria hepática	8%	0,3 mL/min
Músculo esquelético	21%	0,4 mL/min
Pele e outros órgãos	18%	

Pulmão e transporte de gases	Homens	Mulheres
Capacidade total (CT)	7 litros	6,2 litros
Capacidade vital (CV)	5,6 litros	5 litros
Volume corrente expirado, V _T em repouso	0,6 litro	0,5 litro
Volume de reserva inspiratório	3,2 litros	2,9 litros
Volume de reserva expiratório	1,8 litro	1,6 litro
Volume residual	1,4 litro	1,2 litro
Limite respiratório a 30 inspirações/minuto	110 litros	100 litros
Pressões parciais de O ₂	Ar: 159 mmHg Alvéolos: 100 mm Hg Arterial: 95 mm Hg Venosa: 40 mm Hg	
Pressões parciais de CO ₂	Ar: 0,23 mm Hg Alvéolos: 39 mm Hg Arterial: 40 mm Hg Venosa: 46 mm Hg	
Frequência respiratória	16/min	
Volume do espaço morto	150 mL	
Capacidade de oxigênio do sangue	180-200 mL O ₂ /L sangue	
Quociente respiratório	sangue 0,84	

Rins e excreção	
Fluxo plasmático renal; FPR	480-800 mL/min por 1,73m² de superfície corporal
Ritmo de filtração glomerular; TFG	80-140 mL/min por 1,73m² de superfície corporal
Fração de filtração = TFG/FPR	0,19
Fluxo urinário	0,7-1,8 L/dia
Osmolalidade urinária	250-1.000 mosm/kg H ₂ O
Excreção de Na ⁺	50-250 mmol/dia
Excreção de K ⁺	25-115 mmol/dia
Excreção de glicose	<300 mg/dia
Excreção de nitrogênio	10-200 mg/dia
pH da urina	4,5-8,2
Ácidos tituláveis	10-30 mmol/dia
Excreção de uréia	10-20 g/dia
Excreção de ácido úrico	300-800 mg/dia
Excreção de creatinina	0,56-2,1 g/dia

Sangue e outros fluidos do corpo

Sangue (dados válidos para adultos)	Homens	Mulheres
Volume sanguíneo	4.500 mL	3.600mL
Hematócrito	0,40-0,54	0,37-0,47
Número de eritrócitos	4,6-5,9 · 10 ¹² /L	4,2-5,4 · 10 ¹² /L
Concentração de hemoglobina no sangue (Hb)	140-180 g/L (2,2-2,8 mmol/L)	120-160 g/L (1,9-2,5 mmol/L)
Volume médio dos eritrócitos (MCV)	80-100 fl	
Concentração média de hemoglobina nos eritrócitos (MCHC)	320-360 g/L eritrócitos	
Quantidade de hemoglobina média nos eritrócitos (MCH = HB _E)	27-32 pg	
Diâmetro médio dos eritrócitos	7,2-7,8 µm	
Reticulócitos	0,4-2% (20-75 · 10 ⁹ /L)	
Leucócitos	3-11 · 10 ⁹ /L	
Trombócitos	170-360 · 10 ⁹ /L	180-400 · 10 ⁹ /L
Velocidade de sedimentação sanguínea	<10 mm/erste primeira hora	<20 mm/erste primeira hora

Proteínas	
Total	66-85 g/L soro
Albumina	35-50 g/L soro

Coagulação	
Tempo de tromboplastina parcial (TTP)	26-42 s
Tempo de sangramento	<6 min

Parâmetros do metabolismo da glicose	
Concentração de glicose no sangue venoso	3,9-5,5 mmol/L (70-100 mg/dL)
Concentração de glicose no sangue capilar	4,4-6,1 mmol/L (80-110 mg/dL)
Concentração de glicose no plasma	4,2-6,4 mmol/L (75-115 mg/dL)
HBA _{1c} (hemoglobina A glicolisada)	3,2-5,2%

Parâmetros do metabolismo lipídico	
Triglicerídeos no soro	<1,71 mmol/L (<150 mg/dL)
Colesterol total no soro	<5,2 mmol/L (<200 mg/dL)
Colesterol HDL no soro	>1,04 mmol/L (>40 mg/dL)

Substâncias naturais da urina	
Concentração de uréia no soro	3,3-8,3 mmol/L (20-50 mg/dL)
Concentração de ácido úrico no soro	150-390 µmol/L (2,6-6,5 mg/dL)
Concentração de creatinina no soro	36-106 µmol/L (0,4-1,2 mg/dL)

Bilirrubina	
Bilirrubina total no sangue	3,4-17 µmol/L (0,2 mg/dL)
Bilirrubina direta no sangue	0,8-5,1 µmol/L (0,05-0,3 mg/dL)

Eletrólitos e gases sanguíneos	
Osmolalidade	280-300 mol/kg H ₂ O
Cátions (mmol/L) no soro	Na ⁺ : 135-145 K ⁺ : 3,5-5,5 Ca ²⁺ íons: 1,0-1,3 Mg ²⁺ íons: 0,5-0,7
Ânions (mmol/L) no soro	Cl ⁻ : 95-108 H ₂ PO ₄ ⁻ + HPO ₄ ²⁻ : 0,8-1,5
pH	7,35-7,45
Bicarbonato	22-26 mmol/L
Saturação de oxigênio	arterial: 96%; misto venoso: 65-75%
Pressão parcial de oxigênio na semi-saturação (P _{0,5})	27 mmHg

Liquor cerebrospinal/Liquor lombar	
Pressão em posição deitada, sob relaxamento	10,5 mmHg
Peso específico	1,006-1,008 g/L
Osmolalidade	290 mosm/kg H ₂ O
Concentração de glicose	45-70 mg/dL; 2,5-3,9 mmol/L
Concentração de proteínas	0,15-0,45 g/L
Concentração de IgG	<84 mg/dL
Número de leucócitos	<5/μL

GRANDEZAS E UNIDADES DE MEDIDA

Sistema Internacional de Unidades (SI)

As unidades básicas do SI são:

– de comprimento:	m (metro)
– de massa:	kg (quilograma)
– de tempo:	s (segundo)
– de quantidade de substância:	mol (mol)
– de corrente:	A (ampère)
– de temperatura:	K (kelvin)
– de intensidade de luz:	cd (candela)

COMPRIMENTO, SUPERFÍCIE, VOLUME

A unidade SI de comprimento é o **metro** (m). Outras unidades usuais de comprimento são:

1 Ångström (Å) = 10⁻¹⁰ m = 0,1 nm
1 micron (μ) = 10⁻⁶ m = 1 μm
1 milimícron (mμ) = 10⁻⁹ m = 1 nm

As unidades de comprimento norte-americanas e britânicas são:

1 *inch* = polegada = 0,0254 m = 25,4 mm
1 *foot* (plural: *feet*) = pé = 0,3048 m
1 *yard* = jarda = 0,9144 m
1 (*statute*) *mile* = milha = 1.609,344 m ≈ 1,61 km
1 milha náutica = 1,853 km

A unidade de área do SI é o **metro quadrado** ($m \cdot m = m^2$) e a de **volume** é o **metro cúbico** ($m \cdot m \cdot m = m^3$).

$1\text{ m} = 10^3\text{ mm}$
 $1\text{ m}^2 = 10^6\text{ mm}^2$
 $1\text{ m}^3 = 10^9\text{ mm}^3$

Uma grandeza de volume comumente utilizada para líquidos e gases é o **litro (L)**:

$1\text{ L} = 10^{-3}\text{ m}^3 = 1\text{ dm}^3$
 $1\text{ mL} = 10^{-6}\text{ m}^3 = 1\text{ cm}^3$
 $1\text{ }\mu\text{L} = 10^{-9}\text{ m}^3 = 1\text{ mm}^3$
 $1\text{ galão americano} = 3,785\text{ litros}$
 $1\text{ galão britânico} = 4,546\text{ litros}$

As unidades de volume norte-americanas e britânicas são convertidas da seguinte forma:

$1\text{ fluid ounce (amer.)} = 29,57\text{ mL}$
 $1\text{ fluid ounce (brit.)} = 28,41\text{ mL}$

Unidades derivadas das unidades básicas (do SI) m, kg, s e A

C	Coulomb	Carga elétrica	$s \cdot A$
F	Farad	Capacidade elétrica	$C \cdot V^{-1} = m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^4 \cdot A^2$
Hz	Hertz	Frequência	s^{-1}
J	Joule	Trabalho, energia, quantidade de calor	$N \cdot m = m^2 \cdot kg \cdot s^{-2}$
lm	Lúmen	Corrente luminosa	$cd \cdot sr$
lx	Lux	Intensidade luminosa	$lm \cdot m^{-2} = cd \cdot sr \cdot m^{-2}$
N	Newton	Força	$m \cdot kg \cdot s^{-2}$
Pa	Pascal	Pressão	$N \cdot m^{-2} = m^{-1} \cdot kg \cdot s^{-2}$
S	Siemens	Condutibilidade elétrica	$\Omega^{-1} = m^{-2} \cdot kg^{-1} \cdot s^3 \cdot A^2$
T	Tesla	Densidade magnética	$Wb \cdot m^{-2} = kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
V	Volt	Tensão elétrica	$W \cdot A^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-1}$
W	Watt	Rendimento	$J \cdot s^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3}$
Wb	Weber	Fluxo magnético	$V \cdot s = m^2 \cdot kg \cdot s^{-2} \cdot A^{-1}$
Ω	Ohm	Resistência elétrica	$V \cdot A^{-1} = m^2 \cdot kg \cdot s^{-3} \cdot A^{-2}$

Prefixos para frações e múltiplos de unidades

Prefixo	Símbolo	Fator	Prefixo	Símbolo	Fator
deca	da	10^1	giga	G	10^9
deci	d	10^{-1}	nano	n	10^{-9}
hecta	h	10^2	tera	T	10^{12}
centi	c	10^{-2}	pico	p	10^{-12}
quilo	k	10^3	peta	P	10^{15}
milli	m	10^{-3}	fento	f	10^{-15}
mega	M	10^6	exa	E	10^{18}
micro	μ	10^{-6}	ato	a	10^{-18}

TEMPERATURA

A unidade de **temperatura** do SI é o **Kelvin (K)**; 0 K (**zero absoluto**) representa a menor temperatura possível. Derivada da escala Kelvin, a escala Celsius tem como unidade o **grau Celsius (°C)**: Temperatura em °C = Temperatura em K – 273,15.

Nos EUA, a temperatura normalmente é indicada em **graus Fahrenheit (°F)**. A conversão em °C é: Temperatura em °F = (9/5 · temperatura em °C) + 32.

Conversão de algumas temperaturas importantes:

	K	°C	°F
Ponto de solidificação da H ₂ O	273	0	+32
Temperatura ambiente	293 a 298	+20 a +25	+68 a +77
Temperatura do corpo	310	+37	+98,6
Febre	311 a 315	+38 a +42	+42 a +108
Ponto de ebulição da água (nível do mar)	373	+100	+212

CONCENTRAÇÃO E FRAÇÃO

A expressão **concentração** pode ter vários significados:

- **Concentração de massa** é a massa de uma substância por unidade de volume (g/L = kg/m³).
- **Concentração da quantidade de uma substância ou concentração molar** é a quantidade de uma substância por unidade de volume da *solução* (mol/L).
- **Concentração molal** é a concentração de uma substância por massa do solvente (mol/kg H₂O).

Em soluções muito diluídas, as concentrações molar e molal são diferentes apenas pelo fato de 1 litro de água ser igual a 1 kg de água somente a uma temperatura determinada (4°C). Os fluidos fisiológicos, porém, não são soluções muito diluídas. Neles, o volume dos solutos pode contribuir consideravelmente para o volume total da solução. Dessa forma, 1 litro de plasma é constituído de 0,93 litro de água; os 70 mL restantes são proteínas e sais. Nesse caso, a diferença entre molaridade e molalidade é de 7%. No fluido intracelular, essa diferença pode ser de mais de 30%.

A unidade do SI da **concentração de massa** é o g/L (kg/m³e mg/L).

A unidade de SI da **concentração de quantidade de substância** é o mol/L (ou mol/m³ e mmol/L).

- 1 M (molar) = 1 mol/L
- 1 N (normal) = (1/valência) · mol/L
- 1 mM (mMolar) = 1 mmol/L
- 1 val/L (Eq/L) = (1/valência) · mol/L

ÍNDICE ALFABÉTICO

A

- Absorção, 645
 - de ácido
 - ascórbico, 656
 - fólico, 656
 - pantotênico, 656
 - de água, 660, 657
 - de aminoácido, 650, 651
 - de bicarbonato, 658
 - de cálcio, 659
 - de cloro, 658
 - de dipeptídeo, 650
 - de eletrólitos, 657
 - de ferro, 659
 - de lipídeos, 653, 654
 - de nutrientes, 593
 - de peptídeo, 650
 - de potássio, 658
 - de sódio, 657
 - de triacilgliceróis, 652
 - de tripeptídeo, 650
 - de vitaminas, 654
 - A, 656
 - B₁, 655
 - B₂, 655
 - B₃, 655
 - B₆, 655
 - B₁₂, 656
 - D, 657
 - E, 657
 - K, 657
 - de zinco, 660
 - do monossacarídeo, 647
- Acalasia, 617
- Ação, 351
 - modelo de Goodale e Milner, 351
 - visão para a, 351
- Acetato, 653, 780
- Acetazolamida, 553
 - e homeostasia do potássio, 559
 - secreção de, em túbulos proximais, 531
- Acetil CoA-carboxilase, 771
- Acetilcolina, 134, 314
 - na secreção
 - de glucagon, 775
 - de insulina, 770
 - em túbulos proximais, 531
 - HCl, 631
 - receptor de, 22
 - na membrana da célula muscular, 155
 - síntese da, 316
- Acetilcolinesterase, 131
- Acidente vascular cerebral, 784
 - disfunção erétil por, 804
- Ácido
 - abscícico, 671
 - acético, 780
 - araquidônico, 134, 688
 - ascórbico, 655, 656
 - e absorção
 - de ferro, 659
 - de riboflavina, 655
 - biliar
 - conjugado, 642
 - primário, 641
 - secundário, 641
 - butírico, 780
 - cítrico, 660
 - cólico, 641
 - desoxicólico, 641
 - diidroascórbico, 656
 - eliminação de, pelo organismo, 560, 577
 - etacrínico, efeito sobre o transporte
 - de potássio, 543
 - de sódio, 543
 - fólico, 655, 656
 - fraco e base fraca, equilíbrio químico de, 571
 - gama-aminobutírico, 175
 - graxo, 115, 780
 - classificação do, 780
 - de cadeia
 - curta, 653, 780, 783
 - longa, 780, 783
 - média, 780, 783
 - destino metabólico do, em estado alimentado, 785
 - e regulação da secreção de glucagon, 775
 - fontes de, 779
 - insaturado, 780
 - livre, 653
 - na produção de ATP, 779
 - origem do, 780
 - sais de, 16
 - saturado, 780
 - secreção
 - de insulina, 769
 - em túbulos proximais, 531
 - transporte para o interior das células, 782
 - via de metabolização de, 781
 - jasmônico, 671
 - linoléico, 780
 - litocólico, 641
 - nicotínico, 655
 - oléico, 780
 - ômega-3, 780
 - ômega-6, 780
 - ômega-9, 780
 - pantotênico, 655, 656
 - produção de, pelo organismo, 569
 - impacto sobre o pH do líquido extracelular, 569
 - principais rotas de, 570
 - quenodesoxicólico, 641
 - retinóico, 656
 - salicílico, 671
 - tetraiodotiroacético, 714
 - triiodotiroacético, 714
 - úrico, 507
 - excreção de, valor normal, 830
 - no soro, valor normal, 831
- Acidose
 - lática, 583
 - metabólica, 580
 - ajuste fisiológico na, 580, 582
 - glutamina na adaptação à, 581
 - hiperclorêmica, 71
 - respiratória, 584
 - ajuste fisiológico na, 585
- Ácino pulmonar, 454
- Acromegalia, 726
- ACTH, 676, 678, 697, 699, 737
 - coletas de sangue para dosagem de, 740
 - efeitos do, 697, 738
 - glândula-alvo, 697
 - hormônio
 - estimulador do, 682
 - liberador do, 706
 - na esteroidogênese adrenocortical, 739
 - na regulação da secreção de cortisol, 737, 741
 - número de aminoácidos, 697
 - padrão pulsátil de secreção do, 738
 - peso molecular, 697
 - secreção excessiva de, 796
 - síntese do, 706
- Actina, 148, 391
 - estrutura do filamento de, 150
- F, 148
- G, 148
- globular, 148
- monômeros de, 148
- Acuidade olfatória, 269
- Adenilato ciclase, 684
- Adeno-hipófise, 695
- Adenosilcobalamina, 656
- Adenosina, 430
 - difosfato no transporte ativo, 55
 - no balanço renal de sódio, 562
 - receptor da, 135
 - trifosfato no transporte ativo, 55
- ADH, 676
- Adrenalina, 314, 435, 676
 - ação em receptores
 - alfa-adrenérgicos, 436
 - beta-adrenérgicos, 436
 - adrenal, 746
 - efeito na ação das enzimas da gliconeogênese hepática, 789
 - estrutura da, 674
 - funções da, 116
 - hormônios produzidos pela medula adrenal, 746
 - na inibição da secreção de insulina, 769
 - produção de, 733
 - secreção de
 - durante o jejum, 788
 - em túbulos proximais, 531
 - síntese da, 317, 678
 - vasoconstrição periférica pela, 673
- Adrenocorticotrofina, 676
- Adrenomedulina, 563
- Agonista
 - alfa-adrenérgico na regulação da secreção
 - de glucagon, 775
 - de insulina, 770
 - beta-adrenérgico na regulação da secreção
 - de glucagon, 775
 - de insulina, 770
- Água
 - absorção intestinal de, 625
 - através de membranas biológicas, 6
 - canais de, 6
 - co-transporte de, 6
 - com deutério, 7
 - concentração molar de um soluto dissolvido em, 47

- conservação da, 566
- controle renal do balanço de, 563
- esquema
 - da coesão entre moléculas de água em solução, 5
 - da molécula de, 4
- estado
 - de solutos na, 4
 - nas células, 5
- estrutura da molécula de, 19
- excreção renal de, 564
- ingerida, distribuição da, 47
- ingestão de, 563
- modelo para a absorção isotônica de, 659
- movimentos da, 5
- na bicamada lipídica, 19, 20
- no organismo, 3
- papel de íons na orientação de moléculas de água ao seu redor, 5
- plasmática, 8
- ponte de hidrogênio da, 20
- propriedades estruturais da, 3
- reabsorção renal de, 564
- total do organismo, 7
- transporte de
 - em túbulos proximais, 531, 551
 - intestinal, 660
 - renal, 567
 - transepitelial, 7
- tritíada, 7
- Alactasia, 648
- Alarina, 66, 790
- na gliconeogênese hepática, 788
- na regulação
 - da secreção de insulina, 770
 - do glucagon, 775
- Alarmônio, 664
- Albumina
 - com iodo radioativo, 8
 - de ligação de hormônios lipossolúveis, 669
 - impermeabilidade glomerular à, 522
 - na urina, 522
 - no plasma, 522
 - restrições às barreiras de filtração à, 521
 - RISA, 8
 - valor normal, 831
- Albuminúria, 522
- Alça de Henle, 507, 526, 541
- disposição dos segmentos tubulares que constituem a, 541
- esquema da célula da porção espessa ascendente da, 553
- estrutura da, 552
- mecanismos de transporte para os segmentos finos da, 541
- movimento da água na, 7
- porção
 - ascendente fina da, 541
 - descendente da, 541
- ramos da, 508, 511
- Alcalose
 - metabólica, 584
 - respiratória, 584
- Álcool
 - deficiência de vitamina B₆ no excesso de, 655
 - e absorção de riboflavina, 655
 - ponte de hidrogênio do, 20
 - pontura associada ao, 291
- Aldosterona, 562, 676, 734
- alterações circulatórias que estimulam a secreção de, 741
- liberação de, 331
- ligada à proteína plasmática, 736
- livre, 736
- mecanismo de ação no rim, 745
- produção de, 733, 735
- regulação da, 740, 741
- retenção hídrica induzida pela, 673
- síntese da, 681, 735
- Alerta, sistema neurovegetativo e estado de, 322
- Alfa-actirina, 123, 149, 161
- Alfa-amilase, 593
 - pancreática, 638
 - salivar, 627
- Alfa-dextrinase, 593
- Alfa-hidroxilase, 681
- Alfa-hidroxiprogesterona, 681, 818
- Alfa-limite dextrina, 627
- Alfa-tocoferol, 657
- Alimentos, 591
- Allomônio, 663
- Alodínia, 215
 - tátil, 215
 - térmica, 215
- Alvéolo, 452-454, 486
- Amanita muscaria*, 314
- Amenorréia da lactação, 828
- Amido, 647
- Amígdala
 - do telencéfalo, 176
 - e a interface entre cognição e emoção, 333
 - estimulação da, 333
 - fluxo de informações corticais e talâmicas para a, 334
 - lesão da, 328, 333
- Amilase, 647
 - gástrica, 592
 - pancreática, 647
 - salivar, 601, 647
- Amilorida, 559
- Aminoácido, 20, 115
 - carbono alfa do, 20
 - destino metabólico do, em estado alimentado, 785
 - fontes de, 779
 - hidrofílico, 20, 22
 - hidrofóbico, 20, 22
 - na produção de ATP, 779
 - na regulação
 - da secreção de insulina, 769, 770
 - do glucagon, 775
 - reabsorção de, em túbulos proximais, 533
 - transporte de, 66
 - em túbulos proximais, 536
 - para o interior das células, 782
 - via de metabolização de, 781
- Amino-metil-propionato, 136
- Aminopeptidase, 562
 - ação da, 649
 - secreção de, 649
- Amônio, excreção renal de, 578
- importância da, 579
- AMPA, 136
- AMPc, 684
- Ampola de Vater, 602
- Androgênio, 668, 679
 - adrenal, 736
 - no crescimento durante a puberdade, 723, 724
 - regulação da secreção do, 741
- efeitos no crescimento, 731
- fetal, 722
- ovariano, 818
- produção de, 734
- síntese de, 736
- Androstano, esteróides derivados do, 679
- Androstenediol
 - estrutura química do, 679, 680
 - síntese do, 679-681
- Androstenediona, 736
 - estrutura química da, 679, 680
 - ovários, 818
 - síntese da, 679-681, 736
- Androsterona
 - estrutura química da, 680
 - síntese da, 680
- Anemia
 - falciforme, 13
 - hemolítica, 13
 - perniciosa, 656
 - por deficiência de vitamina E, 657
 - ruídos cardíacos associados à, 370
 - troca gasosa em presença de, 482
- ANG II
 - hormônio hipofisário controlado pela, 699
 - local de produção, 699
 - número de aminoácidos, 699
- Angiotensina
 - efeitos nas células mesangiais, 510
 - formação da, 562
 - I, 420, 740
 - II, 418, 420, 432, 433, 437, 699, 741
 - mecanismo de síntese da, 434
 - na regulação do fluxo sanguíneo renal, 516
- Angiotensinogênio, 740
- Ångstrom, valor do, 832
- Anidrase carbônica, 575, 592
- Ânion
 - no soro, valor normal de, 832
- superóxido, 435
- - formação de, 781
- Anosmia, 270
- ANP, 676
- Ansiedade, secreção de cortisol na, 740
- Anticonvulsivante, 655
- Anticorpo, 115
- Antígeno, 115
 - prostático específico, 805
- Antioxidante, 781
- Antipirina, 7
- Aorta, 358
 - área total aproximada da secção transversa, 364
 - diâmetro do lúmen, 364
 - espessura da parede, 364
 - porcentagem do volume sanguíneo contido, 364
 - relação entre a resistência à, e o PAM, 372
- Aparelho
 - justaglomerular, 419, 510, 740
 - vestibular, 286, 287
- Apêndice
 - epiplóico, 601
 - vermiforme, 601
- Apetite, efeitos da progesterona sobre o, 820
- Apneuse, 456
- Aponeurose, 281
- Aquaporina, 6, 20, 511, 529
- Ar
 - alveolar, 474-476
 - atmosférico, 474-476
 - - pressão do, ao nível do mar, 474
 - traqueal, 474-476
- Área pré-óptica, 699
- Área, unidade de, do SI, 833
- Arginina, 66
 - na regulação da secreção de insulina, 770
- Arginina-vasopressina, 562
 - efeitos em células de ductos coletores, 546
- Aromatase, 681, 818
- Arquicórtex, 176
- Artéria, 359
 - aorta, 357
 - área total aproximada da secção transversa, 364
 - de pequeno calibre, 367
 - diagrama da, 367
 - diâmetro do lúmen, 364
 - espessura da parede, 364
 - estrutura da, 359
 - frênica, 466, 733
 - grande, relação entre a resistência à, e o PAM, 372
 - hepática, fluxo sanguíneo na, 830
 - intercostal, 466
 - mamária interna, 466
 - pequena, relação entre a resistência à, e o PAM, 372
 - porcentagem do volume sanguíneo contido, 364
 - pulmonar, 356, 357
 - renal, 507, 733
 - - arqueada, 507
 - - interlobar, 507
- Arterioesclerose, 784
- Arteriola, 360, 366, 425
 - área total aproximada da secção transversa, 364
 - diâmetro do lúmen, 364
 - espessura da parede, 364
 - fatores vasoativos que afetam o calibre da, 361
 - função do sistema
 - parassimpático na, 315, 322
 - simpático na, 315, 322
 - porcentagem do volume sanguíneo contido, 364
 - relação entre a resistência à, e o PAM, 372
 - renal, 507
 - aferente, 507
 - dilatação da, 515
 - resistência da, 516
 - vasoconstrição da, 515
 - - eferente, 507
 - dilatação da, 515
 - resistência da, 516
 - vasoconstrição da, 515
 - representação da, 367
 - túnica média da, 366
- Artrite reumatóide, 744
- Árvore respiratória, anatomia funcional da, 451-462
 - caso clínico, 452
 - espaço morto
 - anatômico, 459
 - fisiológico, 461
 - estrutura da, 451

- inervação do sistema respiratório, 454
 - manobra de capacidade vital forçada, 459
 - pulmões, 451
 - unidade alvéolo-capilar, 454, 455
 - ventilação
 -- alveolar, 461
 -- total, 461
 - volume e capacidade pulmonar
 -- definições, 456
 -- determinação do volume residual, 456
 -- espirógrafo, 456
Asma
 - glicocorticóide na, 744
 - troca gasosa em presença de, 484
Asparagina, 66
Aspartato, 66
Astigmatismo, 228
Astroglia, 165
Ataxia cerebelar, 308
Atenção, 338, 347
 - aspectos históricos, 339
 - automática, 348
 - endógena, 347
 - exógena, 347
 - interação entre estado de alerta, sono e, 341
 - modelo neuropsicológico da
 -- de Mesulam, 341
 -- de Posner e Petersen, 341
 - seleção de estímulos, 340
 - teorias
 -- de Broadbent da, 339, 340
 -- de Deutsch e Deutsch da, 339, 340
 -- de Treisman da, 339, 340
 - vias neurais na regulação da, 340
 - visual, 347
 -- o córtex parietal posterior na, 347
 - voluntária, 348
Ateroma, placas de, 784
Atividade motora, 280
Ativina, 676
ATP
 - produção de, nas células, 779, 780, 782
 - receptor do, 135
ATPase, 61
 - classificação das, 62
 - estrutura dos três tipos de, 61
Atresia
 - do corpo lúteo, 815
 - folicular, 812
Átrio cardíaco, 357
Atropina, secreção de, 531
Audição, 183, 245-263
 - bases da percepção auditiva, 249
 - conceituação, 245
 - fisiologia da, 245
 -- difração do som, 248
 -- estímulos sonoros, 245
 -- onda sonora, 246
 -- oscilações, 246
 -- percepção auditiva, 249
 -- propagação, 246
 -- reflexão do som, 248
 -- ressonância, 246
 -- sons complexos, 248
 -- tons puros: uma única frequência, 248
 - integração central da percepção auditiva, 262
 - orelha
 -- externa, 255
 -- interna, 256
 -- média, 255
 - vias
 -- auditivas, 260
 -- nervosas centrais na, 261
Aurícula, 357
Auto-regulação do fluxo sanguíneo renal, 515
Auxina, 671
AVP, 676
Azul de Evans, 8

B

Baço, efeitos do SN sobre o
 - parassimpático, 321
 - simpático, 321
Balanço glomérulo-tubular, 562
Balismo, 304
Barorreceptor, 417
 - e a regulação fina da pressão arterial, 418
Barreira hematotesticular, 798
Bastonete, 229, 232
 - densidade do, 234
Beta-actinina, 149
Beta-caroteno, 781
Beta-endorfina, 225, 697
 - distribuição de, no trato gastrointestinal, 612
Beta-hidroxiesteróide-desidrogenase, 680, 681
Beta-hidroxilase, 681
Beta-lipotropina, 612
Bexiga, 507, 518
 - efeitos do sistema nervoso sobre a
 -- parassimpático, 321
 -- simpático, 321
 - inervação da, 517, 518
 - neurogênica espástica, 518
 - registro do tônus da, 518, 519
Bicarbonato
 - absorção de, 658
 - no fluido intracelular, 9
 - reabsorção de, em túbulo proximal, 535
 - renal, 507
Bigorna, 253-255
Bile, 602, 639
 - armazenamento da, 603, 639
 - componentes da, 641
 - condensação da, pela vesícula, 644
 - funções da, 639
 - secreção da, 639
 - síntese da, 639
 - valores aproximados dos componentes da, 644
Bilirrubina, 642, 643
 - direta no sangue, valor normal de, 831
 - excreção de, 642
 -- intestinal, 643
 -- renal, 643
 - glicuronato de, 643
 - total no sangue, valor normal de, 831
 - transporte no plasma, 643
Bioticina, 655
Biotina, 655
 - deficiência de, 655
 - produção de, 654
Blastocisto
 - inicial, 822
 - maduro, 822
Boca, funções digestivas na, 646
Bócio endêmico, 712, 716
Bolo alimentar, 593
Bomba
 - de cálcio, 65
 - de prótons, 65
 - de sódio, 61
 - muscular cardiovascular, 355
Bordetella pertussis, 120
Botões gustativos, 272
Bradicinina, 420, 434, 435, 627
 - e o receptor de dor, 215
Bradipnéia, 456
Brônquio, 452
 - fonte, 452
 - lobar, 452
 - segmentar, 452
 - subsegmentar, 452
Bronquíolo, 452
 - respiratório, 452, 486
 - terminal, 452, 486
Bulbo, 309, 315
 - de Krause, 211
 - olfatório, 267, 270
Bulha cardíaca, 404
Bumetamida, 553
Butirato, 653, 780

C

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, 754
 $\text{Ca}_2 + \text{ATPase}$, 65
 - do retículo sarcoplasmático, 393
Caderina, 123, 130
Cafeína e absorção
 - de ferro, 659
 - de riboflavina, 655
Cainato, 136
Calbindina, 759
Calcemia, regulação endócrina na, 751-764
 - cálcio, 751
 - calcitonina, 761
 - paratormônio, 755
 - vitamina D, 757
Cálcio
 - absorção do, 659
 - armazenamento do, 754
 - balanço normal diário do, 753
 - considerações gerais, 751
 - distribuição na célula, 11
 - e absorção de ferro, 659
 - funções do, 751, 754
 - mecanismo da entrada e saída na célula, 752
 - reabsorção em túbulos proximais, 534, 535, 538
 - renal, 507
 - transporte do, 61, 754
Calcitonina, 676, 712, 751, 761
 - CGRP1, 762
 -- estrutura da, 763
 - CGRP2, 762
 -- estrutura da, 763
 - de vertebrados submamíferos, 764
 - efeitos da, 763
 - humana, 763
 - localização da, 762
 - mecanismo de ação da, 762
 - secreção de, 762
 - síntese da, 761
 - transcrito primário da, no genoma humano, 762
Calcitriol, 758
Cálculo renal, 555
Caldesmona, 162
Cálice renal, 507
Caliceína, 435, 627
Calmodulina, 685
Calsequestrina, 152
Campo receptivo
 - dimensão do, 211
 - no sistema visual, 232, 233
Canal
 - anal, 601
 - auditivo, 253, 254
 - biliar, 602
 - cístico, 602
 - de Hering, 603
 - hepático, 602
 - iônico, 56, 92, 102
 -- de cálcio, 110
 --- tipos de, 110, 112
 --- topologia do, sensível a voltagem, 111
 -- de potássio, 45, 106, 108
 --- estrutura de um, 106
 --- inativação do, 109
 --- topologia das subunidades que constituem os subtipos de, 109
 -- de sódio, 45, 106, 108, 110
 --- topologia da subunidade alfa do, 107
 -- dimérico, 108
 -- diversidade do, 107
 -- eletrogênese nas células excitáveis, 92-114
 -- fisiologia molecular do, 105
 -- hexamérico, 108, 113
 -- na gênese do potencial de membrana, 82
 -- organização tridimensional dos três tipos de, 108
 -- pentamérico, 108, 112
 -- pseudotetramérico, 108
 -- técnica de *patch clamp*, 102, 103
 -- tetramérico, 108
 - MET, 192
 - para água, 529
 - semicirculares, 253, 254, 257, 286-288
 - estimulação nos, 290
Cap Z, 149
Capacidade pulmonar, 456, 457
 - efeitos das doenças respiratórias na, 458
 - inspiratória, 457
 - residual funcional, 456, 457, 476
 -- medida da, pelo método de diluição do hélio, 458
 - total, 456, 457
 -- valor normal da, 830
 - vital, 457
 -- forçada, manobra de, 459
 -- valor normal da, 830
Capacitância, 31
 - elétrica, 74
Capacitor, membrana como, 31
Capilar, 361, 425
 - alveolar, 480
 - área total aproximada da secção transversa, 364
 - arteriolar, relação entre a resistência à, e o PAM, 372

- característico do glomérulo renal, 427
- contínuo, 425
- diâmetro do lúmen, 364
- espessura da parede, 364
- estrutura do, 359
- fenestrado, 427
- glomerular, 521, 522
- forças hemodinâmicas ao longo do, 523
- pressão hidrostática no, 523
- linfático, 438
- peritubular, 507, 509
- porcentagem do volume sanguíneo contido, 364
- pulmonar, 356, 480, 483
- sinusóide, 427
- troca
 - de líquido através do, 427
 - de substâncias através da parede do, 427
- venoso, relação entre a resistência à, e o PAM, 372
- Cápsula de Bowman, 509, 521
- parede interna da, 520
- Captopril, 741
- Carbamino hemoglobina, 494
- Carboidrato, 647
- da dieta, 647
- fórmula geral do, 647
- Carboxipeptidase, 593, 637
- A, 649
- ação da, 649
- B, 649
- secreção da, 649
- Carga elétrica, 74
- Carotenóide, 656
- Carregador, transporte mediado por, 56
- Catalase, 781
- Catecol-O-metil transferase, 131
- Catecolamina, 115, 134, 674, 746
- estrutura química de, 678
- excreção da, 747
- funções da, 748
- na musculatura lisa, 748, 749
- no metabolismo intermediário, 748
- no sistema cardiovascular, 748, 749
- mecanismo de ação da, 747
- metabolismo da, 747
- produção de, 733
- regulação da, 749
- secreção da, 746
- síntese de, 317, 678, 746
- via de síntese de, 678
- Catenina, 130
- Cátion sérico, valor normal de, 832
- Cavéola, 27, 161
- Caveolina, 123
- Cavidade oral, 596
- função da, 592
- CCK, 606, 638
- na regulação
 - da secreção de insulina, 770
 - do glucagon, 775
- Cegueira psíquica, 334
- Célula
 - absorviva, 646
 - adiposa, 772
 - ciliar, 257
 - do órgão espiral de Corti, 192, 193
 - externa, 257
 - interna, 257
 - com um canal
 - de potássio na membrana, 76
 - de sódio na membrana, 76
 - da adeno-hipófise, 695
 - da retina, 232
 - OFF, 232
 - ON, 232
 - de Küpffer, 603
 - de Leydig, 795
 - de Meissner, 167
 - de Merkel, 196, 210
 - de Paccini, 167
 - de Schwann, 165
 - de Sertoli, 795, 798
 - do néfron distal, 511
 - do sistema digestório, 595
 - dos botões gustativos, 272
 - hipotética mostrando as forças moventes
 - de potássio, 45
 - de sódio, 45
 - justaglomerular, 419
 - mesangial do glomérulo, 510
 - muscular
 - efeitos da insulina na, 771
 - lisa, 161
 - polarizada, 25
 - receptora gustativa, 272, 273
 - esquema de uma, 273
 - mecanismos da transdução gustativa em uma, 275
 - requerimento metabólico da, 779
- Celulose, 647
- Centro
 - da deglutição, 617
 - do vômito, 620
 - hipotalâmico, 703
 - pneumotácico, 499, 500
 - respiratório, 499
- Cerebelo, 174
- aferências do, 305, 307
- fibras do
 - musgosas, 306
 - trepadeiras, 306
- camadas do, 306
- de Purkinje, 305
- granular, 305
- molecular, 305
- cérebro-cerebelo, 308
- espino-cerebelo, 307
- estrutura do, 305
- hemisférios do, 306
- lesão do, 308
- no controle
 - da postura, 305
 - do equilíbrio, 305
 - do tônus muscular, 305
 - dos movimentos, 304
- núcleos
 - denteados, 305
 - fastigiais, 305
 - interpósitos, 305
 - pendúnculos do, 175
 - representação do, 166
 - vestibulo-cerebelo, 306
 - visão posterior do, 305
- Cérebro do intestino, 605
- Cetoacidose, 583
- Choque, 415
- anafilático, 744
- Ciclo
 - ácido graxo-glicose, 784
 - alanina-glicose, 790
 - cardíaco, 402
 - de Cori, 789
 - de espermatogênese, 798
 - de Krebs, 790
 - de Randle, 784
 - endometrial, 816
 - fase
 - proliferativa do, 816, 817
 - secretora do, 816
 - menstrual, 810
 - regulação do, 682
 - representação dos níveis plasmáticos
 - de FSH, 814
 - de LH, 814
 - ovariano, 810
 - fase do
 - folicular, 810
 - lútea, 815
 - representação do, 815
- Ciclooxigenase, 433
- Ciclopentanoperidrofenantreno, 679
- Cifoescoliose, 456
- Cimetidina, secreção de, 531
- Citrina, 563
- Citrinase II, 420
- Circuito
 - de Papez, 317, 320
 - neural, 137, 343
 - divergente, 140
 - neurovegetativo simpático, 140
 - reticular de ativação cortical, 140
 - reverberante, 139
- Circulação
 - arterial, 365
 - bronquial, 366
 - cerebral, 438
 - coronariana, 438
 - cutânea, 438
 - êntero-hepática, 639, 642, 649
 - esplâncrica, 438
 - periférica, 365
 - portal, 362
 - hepática, 373
 - pulmonar, 356, 357, 365, 438
 - renal, 438, 507
 - características da, 512
 - sanguínea, 326
 - sistêmica, 356, 357, 365
 - arterial, 366
 - venosa, 366
 - visão integrada da, 355-364
 - artérias, 359
 - arteríolas, 360
 - capilares, 361
 - circuito do sangue, 357
 - circulação porta, 362
 - divisões do sistema circulatório, 357
 - sistema cardiovascular, 355
 - veias, 361
 - vênulas, 361
- Cirurgia, estresse da, 740
- Cisteína, 66
- e absorção de zinco, 660
- Cistina e regulação do glucagon, 775
- Cistometrograma, 518, 519
- Citocina, 671
- ações principais da, 732
- na barreira hematoencefálica, 708
- na estimulação do eixo HHA, 708
- Citocromo P450, 734
- Citoesqueleto das miofibrilas, 145
- Citotrofoblasto, 823
- Claro, adaptação ao, 231
- Clearance
 - de água livre, 567
 - osmolar, 567
 - renal, 513
 - de creatinina, 514
 - de inulina, 514
 - definição de, 514, 524
- CLIP, 697
- Cloreto
 - de potássio
 - infusão venosa de, 12
 - renal, 507
 - de sódio
 - infusão venosa de, 12
 - ingesta diária de, 561
 - peso molecular do, 9
 - renal, 507
 - solução um mol de, 9
 - filtração glomerular do, 526
 - no meio extracelular, 7
 - restrição às barreiras de filtração, 521
 - transporte de, 536
 - em túbulos proximais, 539
- Cloro, absorção do, 658
- Clorotiazida, secreção de, 531
- CO₂ (v. Gás carbônico)
- Coarctação da aorta, 370
- Cobalamina, 655, 656
- ausência de, 656
- síntese da, 656
- Cóclea, 253, 256, 286, 287
- estrutura da, 257
- Coeficiente
 - de difusão, 35
 - de partição membrana/água, 41
 - de reflexão, 6
- Colágeno ósseo, 754
- Colagogo, 639
- Colapso alveolar, 471
- Colecalciferol, 657, 757
- Colecistocinina, 603, 606, 638
- ação principal, 596
- associada à leptina, 606
- localização no tubo digestório, 596
- na contração da vesícula, 643
- na regulação da secreção
 - de glucagon, 775
 - de insulina, 770
- no relaxamento do esfíncter de Oddi, 643
- Colecistoquinina, 770
- Cólera, diarreia da, 71
- Colesterol, 651, 680
- conversão a pregnenolona, 681

- da bile, 641
- esterase, 593, 653
- ésteres de, 16
- - hidrólise dos, 653
- estrutura do, 18, 641, 757
- excesso de, 784
- na membrana, 27
- síntese do, 734
- total no soro, valor normal, 831
- transporte de, 653
- Coolesterol-éster-hidrolase, 638
- Colina, secreção de, 531
- Colina-acetil-transferase, 134
- Colipase, 638, 653
- Cólon
 - camadas da parede do, 610
 - microorganismo do, 623
 - motilidade do, 623
 - - regulação da, 624
 - - *versus* defecação, 623
- Compartimento(s) fluido(s) do organismo, 7
 - concentrações iônicas intracelulares, 9
 - constituição iônica dos, 9
 - extracelular, 7
 - intracelular, 7
 - - concentrações iônicas do, 9
 - - heterogeneidade do, 11
 - principais componentes de, 10
 - princípio da eletroneutralidade, 9
 - volume dos, 7
 - - em célula hepática de mamífero, 8
- Complacência
 - da parede torácica, 471
 - do sistema respiratório, 468
 - pulmonar, 471
 - vascular, 374
- Complexo
 - de Böttinger, 499
 - de Golgi, 27, 28
 - de histocompatibilidade major, 671
 - nuclear vestibular, 293, 294
- Comportamento
 - alimentar, 332
 - de defesa, 333
 - e circuitos neurais, 343
 - efeitos da testosterona sobre o, 802
 - flexibilidade de, 343
 - motivado, bases neurais, 328
 - plasticidade de, 343
 - reprodutor, 333
 - sistema nervoso autônomo no, 324
- COMT, 131
- Comunicação no organismo, 115
- Concentração
 - da quantidade de uma substância, 834
 - de massa, 834
 - definição de, 9
 - molal, 834
 - molar, 834
- Condócito, 720
 - efeitos do fator de crescimento semelhante à insulina no, 725
- Condutância elétrica da membrana, 31
- Cone, 229, 232
 - densidade de, 234
 - L, 228, 230
 - M, 228, 230
 - S, 229, 230
- Conectina, 146
- Conexina, 123, 128
- Congestão pulmonar, 487
- Constipação intestinal, 660
- Contração
 - cardíaca, 390
 - muscular, 143, 282, 283
 - - base molecular da, 155
 - - energética da, 158
- Controle
 - postural, 292
 - - postura estática, 293
 - sexual, 326
- Convecção, 33
 - da água ingerida, 47
- Cor
 - percepção da, 230
 - processamento visual de, 241
- Coração, 356
 - como bomba, 401-412
 - - batimento cardíaco, 401
 - - ciclo cardíaco, 402
 - - débito cardíaco, 409
 - - mecanismo de Frank-Starling, 406
 - controle da frequência e da força de contração do, 180
 - corte longitudinal do, 358
 - curiosidades sobre o, 402
 - efeitos
 - - do fator de crescimento semelhante à insulina no, 725
 - - do sistema nervoso sobre o, 309, 383, 384
 - - - parassimpático, 315, 321
 - - - simpático, 315, 321
 - eletrofisiologia do, 377
 - - condução do impulso elétrico, 382
 - - eletrocardiograma, 385
 - - excitabilidade, 382
 - - marcapasso cardíaco, 381
 - - período refratário, 383
 - - potenciais de ação, 377
 - - - base iônica dos, 379
 - - - tipo lento, 379, 380
 - - - tipo rápido, 378, 380
 - - ritmicidade, 377
 - localização do, 357
- Cordão espermático, 799
- Córnea, 227
- Coróide, 227
- Corona radiata*, 812
- Corpo
 - *albicans*, 815
 - aórtico, 503
 - caloso, 334
 - - do telencéfalo, 178
 - carotídeo, 503
 - cetônico, 583
 - - fonte de, 779
 - - na produção de ATP, 779
 - - transporte para o interior das células, 782
 - denso no músculo liso, 161
 - estriado, 302
 - - célula espinhosa média do, 302
 - lúteo, 815
 - - atresia do, 815
 - posicionamento do, e integração cabeça-pescoço, 291
- Corpúsculo
 - de Barr, 795
 - de Meissner, 196, 210, 212
 - de Paccini, 196, 210, 212, 286
 - de Ruffini, 196, 211, 212
- Córtex
 - adrenal, 733
 - - hormônios do, 733
 - - - esteróides sexuais, 734
 - - - funções, 742
 - - - glicocorticóide, 733
 - - - mineralocorticóide, 733
 - - - secreção dos, 734
 - - - síntese dos, 734
 - - - vias de síntese dos, 735
 - - mecanismo de ação, 7737
 - - regulação da secreção, 737
 - - transporte no plasma, 736
 - - zoneamento funcional, 736
 - - - da esteroidogênese, 736
 - cerebelar, 169
 - cerebral, 166
 - hipocampal, 169
 - motor
 - - primário, 298, 299
 - - - convergência e divergência dos neurônios do, 299
 - - somatotopia do, 297, 298, 301
 - olfativo, 169, 270
 - pré-motor, 298
 - renal, 507, 508
 - - néfrons no, 526
 - - - justamedular, 526
 - - - superficial, 526
 - significado do termo, 169
 - visual, 234
 - - localização anatômica do, 238
 - - organização colunar do, 243
- Corticosterona
 - estrutura da, 679
 - produção de, 735
 - síntese da, 681
- Corticotrofina, 699
 - hormônio estimulador da, 682
 - na regulação de cortisol, 737
- Corticotropos, 737
- Cortisol, 115, 676, 734
 - ação antiinflamatória do, 743
 - ações do, 742
 - - na resposta
 - - - imunológica, 742
 - - - inflamatória, 742, 743
 - - no desenvolvimento fetal, 744
 - - no eixo hipotálamo-hipofisário, 742
 - - no metabolismo
 - - - de carboidratos, 742
 - - - de lipídeos, 742, 743
 - - - de proteínas, 742, 743
 - - - mineral, 742, 743
 - - no sistema
 - - - cardiovascular, 742, 743
 - - - hematopoiético, 742
 - - - nervoso central, 742
 - - - renal, 743
 - coletas de sangue para dosagem de, 740
 - durante o jejum, 788
 - efeito na ação das enzimas da gliconeogênese hepática, 789
 - estrutura do, 679
 - liberação de, na hemorragia, 444
 - ligado à proteína plasmática, 736
 - livre, 736
 - manifestações
 - - de deficiência de, 742
 - - de excesso de, 742
 - na modulação da secreção de insulina, 770
 - na regulação de secreção
 - - de glicocorticóide, 737
 - - de hormônio do crescimento, 729, 731
 - - do glucagon, 775
 - no desenvolvimento fetal, 744
 - padrão de liberação do, 738
 - para o crescimento normal, 731
 - produção de, 733, 735, 736
 - ritmo de secreção circadiana do, 739
 - síntese do, 681, 735
- Co-transportador, 66
 - Na⁺-ânions, 67
 - Na⁺-glicose, 66
 - Na⁺-K⁺-2Cl, 67
- Creatina quinase muscular (M-CK), 149
- Creatinina, 507
 - excreção de, valor normal, 830
 - no soro, valor normal, 831
 - para medida do ritmo de filtração glomerular, 524
 - secreção de, em túbulos proximais, 531
- Crescimento, 720-732
 - anatomia de um osso longo durante o, 721
 - curvas de velocidade média de, para meninos e meninas, 722
 - efeito da insulina no, 772
 - fases do, 721
 - - compensatório, 724
 - - fetal, 721
 - - na puberdade, 723
 - - pós-natal, 722
 - - fatores do, semelhantes à insulina, 725
 - - hormônios do, 724
 - - ósseo, 720
 - - processo de, 720
 - - relativo de vários tecidos corporais, 723
 - - retardo do, 721
- Cretinismo, 718
- CRH, 674, 676, 682, 706, 737
 - hormônio hipofisário controlado pelo, 699
 - local de produção, 699
 - na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, 706
 - número de aminoácidos, 699
- Criptorquidismo, 797
- Cristalino, 227, 228
- Cromatina sexual, 795
- Cromossoma sexual, 795
- Cumulus oophorus*, 811
- Curva
 - de dissociação de CO₂, 496
 - de dissociação do oxigênio e da hemoglobina, 491
 - - fatores que afetam a, 491
 - - - acidez, 492
 - - - difosfoglicerato, 493

- dióxido de carbono, 493
- temperatura, 492
- variações da, 492
- do teste de tolerância à glicose, 769

D

- DA (noradrenalina), 676
- Débito cardíaco, 370, 372, 409
- durante o exercício, 442
 - medida do, 410
 - pelo método de Fick direto, 410, 411
 - no hipertireoidismo, 719
 - valor normal do, 829
- Deglutição, 616
- anomalias na, *versus* peristalse, 617
 - regulação da, 617
- Dentes, 597
- Depuração renal, 513
- definição de, 514
- Dermátomo, 207
- distribuição na superfície corporal, 208
- Desenvolvimento, efeito da insulina no, 772
- Desidroepiandrosterona, 736
- estrutura química da, 679, 680
 - síntese da, 679-681, 736
- Desiodase, 714
- Desmina, 149
- Desmolase, 680, 735, 736, 818
- estrutura química da, 680
 - síntese da, 680
- Desoxicorticosterona, 735
- estrutura da, 679
 - síntese da, 681
- Desoxicortisol, 681, 736
- estrutura do, 679
- Desoxirribonuclease, 593
- Detergente, 16
- DHEA, 736
- ligado a proteína plasmática, 736
 - livre, 736
 - produção após o nascimento, 745
 - secreção na glândula fetal, 745
 - síntese do, 681, 736
- Diabetes mellitus*, 671, 772
- alterações metabólicas que predominam nas células hepáticas no, 776
 - cetoacidose do, 584
 - deficiência de vitamina B₆ e, 655
 - disfunção erétil por, 804
 - gastroparesia do, 620
- Diacilglicerol, 120, 653, 685
- Diafragma, 498
- anatomia do, 466
 - contração do, 466, 467
 - inervação do, 466
- Diarréia, 71
- exsudativa, 660
 - inflamatória, 660
 - motora, 660
 - osmótica, 660
 - pela lactose, 648
 - secretora, 71, 660
 - significado do termo, 660
- Diástole, 359, 360, 403, 404
- Diazoxida na regulação da secreção de insulina, 770
- Diencefalo, 170, 175
- Dieta
- ácido
 - fólico da, 656
 - graxo da, 779
 - aminoácido da, 779
 - biotina da, 655
 - carboidratos da, 647
 - colesterol da, 653
 - ferro da, 659
 - glicose da, 779
 - lipídeos da, 651
 - maltose da, 649
 - trealose da, 649
 - vitamina
 - B₁ da, 655
 - B₂ da, 655
 - B₃ da, 655
 - B₆ da, 655
 - K da, 657
- Diferenciação sexual, 795
- Difosfoglicerato, síntese de, 493
- Difusão
- coeficiente de, 35
 - da água ingerida, 47
 - e entropia, 36
 - facilitada, 56
 - especificidade, 57
 - inibição, 58
 - saturação, 56
 - lei de Fick da, 36
 - movimentos da água e, 5
 - na membrana, 41
 - relação entre *random-walk* e, 35
 - simples, 33, 55
 - de uma gota de tinta na água, 34
- Digestão, 593, 645
- de carboidratos, 645, 647, 648
 - de dissacarídeos, 647
 - de fosfolípídeo, 653
 - de lipídeos, 645, 651, 652
 - de polissacarídeos, 647
 - de proteínas, 645, 649
 - de triacilgliceróis, 652
 - do amido, 647
 - dos alimentos, 645
 - funções digestivas das estruturas do sistema gastrointestinal, 646
 - gástrica
 - fase
 - cefálica da, 633
 - intestinal da, 635
 - sistema nervoso no controle da
 - autônomo, 310
 - neurovegetativo, 326
- Di-hidroxi-calciferol, 758
- Di-hidroxi-fenilalanina, 134
- Di-hidroxi-vitamina D₃, 758
- Diidropiridina, receptor de, 151, 155
- Diidrotestosterona, 669
- estrutura química da, 680
 - ovariana, 818
 - síntese da, 680
- Diidroxifenilalanina, 678
- Diiidotirosina, 712, 713
- Dinorfina, 225
- Dioptria, 228
- Dióxido de carbono
- coeficiente de solubilidade para, 488
 - transporte de
 - dos capilares para o pulmão, 495
 - no sangue, 494
- Dipeptidase, 650
- ação da, 649
 - secreção de, 649
- Disco
- de Merkel, 210
 - óptico, 227
- Disgenesia gonadal, 795
- Dispnéia, 456
- Dissacaridase, 647
- Dissacarídeo, 647
- Distúrbio ácido-básico, 579
- acidose
 - metabólica, 580
 - respiratória, 584
 - alcalose
 - metabólica, 584
 - respiratória, 584
 - natureza do, com base no HCO₃ e CO₂ sanguíneo, 587
- Diurético
- de ação proximal, 553
 - de alça
 - e a homeostasia do potássio, 559
 - efeito sobre o transporte
 - de potássio, 543
 - de sódio, 543
 - e homeostasia do potássio, 559
 - mercurial, efeito sobre o transporte
 - de potássio, 543
 - de sódio, 543
 - tiazídico, 555
 - e a homeostasia do potássio, 559
 - efeito sobre a excreção urinária de cálcio, 544
 - na regulação da secreção de insulina, 770
 - tolerância ao, 557
- DNA, ponte de hidrogênio do, 20
- DNAses, 627
- DOC, síntese do, 681

- DOCA, 735
- Doença
- de Addison, 740
 - de Alzheimer
 - deficiência olfatória na, 264
 - estrógenos para, 819
 - de Bardet-Biedl, 270
 - de Chagas, 617
 - de Cushing, 743
 - de Parkinson, 304
 - deficiência olfatória na, 264
 - disfunção erétil na, 804
 - hepática, proteínas carregadoras e, 669
 - pulmonar
 - obstrutiva, 456
 - que afeta a troca gasosa, 484
 - restritiva, 456
 - renal, 512
- DOPA, 134, 678
- descarboxilase, 134, 678
 - síntese da, 317, 678
- Dopamina, 134, 314, 676, 678
- beta-hidroxilase, 134, 679
 - estrutura da, 674
 - na inibição da secreção de TSH, 705
 - secreção de, em túbulos proximais, 531
 - sinapse química e, 131
 - síntese da, 317, 678
- Dor
- abdominal pela lactose, 648
 - aguda, 214
 - controle da
 - eferente, 223
 - pela teoria da comporta, 220
 - crônica, 214
 - da apendicite, 220
 - da isquemia do miocárdio, 218
 - do membro fantasma, 220
 - fatores químicos que sensibilizam os receptores de, 215
 - hipersensibilidade à, 215
 - lenta, 214
 - parietal, 215
 - percepção da, 214
 - primária, 214
 - rápida, 214
 - referida, 218
 - visceral, 215
- Ducto
- alveolar, 452, 454
 - arterioso patente, 370
 - coclear, 257
 - color, 507, 527, 555
 - célula(s)
 - intercalares do, 546
 - principal do, 555, 556
 - controle hormonal do, 546
 - cortical, 508, 509, 511, 545, 555
 - mecanismo de transporte iônico no, 545
 - tipos de células do, 545
 - inibidores do transporte no, 547
 - inicial, 511
 - medular, 526, 547, 555
 - externo, 508, 509, 511, 555
 - interno, 508, 509, 511, 555, 557
 - papilar, 511
 - permeabilidade à água das células do, 511
 - renal, 6
 - representação dos três tipos de células do, 556
 - segmento de conexão, 544
 - de Müller, 795
 - de Wolff, 795
 - deferente, 797
 - eferente, 799
 - ejaculatório, 799
 - representação do, 797
 - epididimal, 799
 - pancreático, 602
- Duodeno, funções digestivas no, 646

E

- ECA, 419, 434, 437, 741
- Edema, 439
- alveolar, complacência pulmonar no, 471
 - de membros no exercício, 442
 - pulmonar, troca gasosa em presença de, 482
- Efeito Haldane, 496

- EGF, ações principais do, 732
Eicosanóides, 673
- vias diretas e indiretas da síntese de, 688
Eixo
- hipotálamo-hipófise
- - adrenal, 706
- - fisiologia do, 698
- - gonadal, 700
- - na secreção de cortisol, 737
- - ovariano, 702, 811, 812
- - - controle pelo estrogênio, 814
- - testicular, 701
- - - controle da reprodução masculina pelo, 803
- hipotálamo-neuro-hipofisário, 708
Ejaculação, 804
Elastase, 593, 649
- ação da, 649
- secreção de, 649
Eletrocardiograma, 385
- frequência cardíaca na leitura do, 405
- registro
- - da contração mecânica do, 405
- - do potencial de ação das células cardíacas do, 405
Eletrodifusão, 42, 43
Eletroencefalograma, 336, 337
- durante os estágios de sono, 337
- na vigília, 338
Eletrogastrograma, 618
Eletrólitos
- absorção intestinal de, 625
- no rim, 507
Eletromiograma, 337
Eletro-oculograma, 337
Eleetrosmose, 54
Elicase, 125
Emetropia, 228
Emoção, bases neurais, 328
Encefalina, 225
Encéfalo, 168
Endocárdio, 357
Endocitose, 29, 115
Endocrinopatia, 671, 672
Endolinf, 256
Endomísio, 143, 145
Endopeptidase, 638, 649
- neutra, 562
Endotelina, 433
- no balanço renal de sódio, 562
Endotélio
- capilar
- - glomerular, 520
- - renal, 509
- vascular, 431
Energia
- livre de Gibbs, 38
- na célula, 29
Enfisema
- complacência pulmonar no, 471
- troca gasosa em presença de, 482, 484
Enterócito do intestino delgado, 646
Enterocolite
- exsudativa, 660
- isquêmica, 660
Enterogastrona, 620
Enteropeptidase, 638
- ação da, 649
- secreção de, 649
Entropia
- difusão e, 36
- energia livre e, 38
Enzima(s)
- antioxidante, 781
- chave da glicólise hepática, 789
- CYP27, 759
- de conversão de angiotensina, 419, 420, 434, 437, 562, 741
- do tubo digestório, 592
- pancreática, 637
- que fazem parte das vias glicolíticas e gliconeogênicas, 789
Epicárdio, 357
Epidídimo, 799
- representação do, 797
Epimísio, 143, 144
Epinefrina
- adrenal, 746
- na regulação do fluxo sanguíneo renal, 516
- síntese da, 678
Epitélio
- alveolar, 454
- da mucosa do intestino delgado, 646
- do tubo digestório, 595
- do túbulo
- - coletor, 527
- - proximal, 529
- olfatório, 264, 377
- tubular renal, 511
Equação
- da força movente, 79
- de Goldmann-Hodgkin-Katz (GHK), 45
- de Henderson-Hasselbalch, 572
- de Hodgkin-Katz, 79
- de Michaelis-Menten, 57
- de Nernst, 44, 377
- de Nernst-Planck, 44
- de Poiseuille, 369
- de Stewart-Hamilton, 410
- de Van't Hoff, 6, 49, 54
- do fluxo, 35
Equilíbrio, 183, 292
- ácido-básico
- - avaliação clínica do, 586
- - nos fluidos biológicos, 576
- - parâmetros plasmáticos do, 579, 580
- - rim na regulação do, 577
- de Donnan, 9, 89, 512
- hídrico, 563
- sistema nervoso autônomo no, 324
Ereção peniana, deficiência de, 804
Ergocalciferol, 757
Eritrócito, valor normal
- da concentração média de hemoglobina, 831
- da quantidade de hemoglobina média, 831
- do diâmetro médio, 831
- do número, 831
- do volume médio, 831
Eritropoietina, 13, 671
EROs, 781
Erro de refração, 228
Escherichia coli, 71
Esclera, 227
Esclerose
- lateral amiotrófica, 286
- múltipla, disfunção erétil por, 804
Escorbuto, 656
Escroto, 797
- representação do, 797
Escuro, adaptação ao, 231
Esfincter
- de Oddi, 602, 623
- esofágico
- - inferior, 617
- - - contrações tônicas do, 611
- - - relaxamento transitório do, 617
- superior, 617
- ileocecal, 623
- pilórico, 599
- pré-capilar, 427
- uretral, 518
Esfingolípido, 18
Esfingomielina, 18
Esôfago, 597
- função do, 592
Espaço
- de Bowman, 521
- de Disse, 603
- morto
- - anatômico, 459, 460
- - fisiológico, 461
- pleural, 463
- porta, 602
Espectro eletromagnético, 226
Espermátide, 798
Espermatócito
- primário, 798
- secundário, 798
Espermatogênese, 797, 798
- onda de, 798
Espermatozoide
- estrutura do, 799, 800
- produção de, 798
- sobrevivência após a ejaculação, 822
Espermiação, 798, 799
Espinho dendrítico, 130
Espirógrafo, 456
- traçado espirográfico, 457
Espironolactona, 556
- e a homeostasia do potássio, 559
- para hipertensão do hiperaldosteronismo, 741
Estabocônia, 287
Éster
- de colesterol, 734
- formação do, 784
Estercoílina, 643
Esteróide, 17, 691
- adrenal, 680
- elementos responsivos a, 691
- gonadal, 680
- sexual, 705
Esteroidogênese, 734
- zoneamento funcional da, 736
Estiramento muscular, 283, 284
Estirão puberal, 723
Estômago, 597
- camadas da parede do, 610
- cárdia do, 597-599
- corpo do, 597, 598
- efeitos do sistema nervoso sobre o
- - parassimpático, 321
- - simpático, 321
- estrutura da parede do, 627, 629
- função(ões) do, 592
- - digestivas no, 646
- fundo do, 597, 598
- ghrelina no, 706
- motilidade do, 617
- - esvaziamento gástrico, 618
- - regulação da, 619
- - relaxamento
- - - adaptativo, 618
- - - receptivo, 618
- piloro, 597-599
- porções do, e seus componentes, 598
- produção diária de suco gástrico, 628
- regiões secretoras do, 629
- secreção do, 627
Estradiol, 669, 676, 818
- efeitos em seus órgãos-alvo, 821
- estrutura química do, 680
- síntese do, 680, 681, 736
Estrano, esteróides derivados do, 679
Estresse
- e regulação do glucagon, 775
- efeito sobre a secreção de GH, 706
- reação do organismo ao, 707
Estribo, 253-255
Estriol, 818
- estrutura química do, 680
- síntese do, 680, 681
Estrógeno, 668, 818
- deficiência de, 819
- efeitos do, 818
- - no crescimento, 731
- - sobre a secreção de TSH, 716
- produção na gravidez, 824
Estrona, 818
- estrutura química da, 680
- síntese da, 680, 681
Etacrinato, 531
Exercício físico
- adaptações cardiovasculares ao, 440
- ajustes ventilatórios durante o, 503
- alterações do metabolismo durante o, 793
- consumo de glicose durante o, 787
- efeito da intensidade crescente do
- - em múltiplas variáveis cardiovasculares, 441
- - sobre o fluxo sanguíneo, 441
- estímulo da secreção adrenomedular pelo, 750
- prolongado, secreção de cortisol no, 740
Exocitose, 27
Exopeptidase, 649
Experiência emocional, 328
Expiração, 467
- curvas
- - de fluxo aéreo durante a, 465
- - de pressão
- - - alveolar durante a, 465
- - - esofágica, 465
- - de volume durante a, 465
- gradientes de pressões envolvidos na, 464
- músculos da, 467
Expressão, 328
- emocional, 328
- gênica, 124

- induzida, 125
- tecido-específica, 125

F

- Face, inervação da, 207
- Fadiga muscular, 160
- Fagocitose, 29
- Faringe, 597
 - função da, 592
- Fáscia, 280
 - muscular, 144
- Fator(es)
 - constritor derivado do endotélio, 670
 - de crescimento, 671, 673
 - de fibroblasto, 671
 - de neurônios, 671
 - derivado das plaquetas, 671
 - ações principais do, 732
 - dos fibroblastos, 732
 - epidérmico, 671, 732
 - específicos do sistema hematopoiético, 671
 - genérico, 671
 - hormônio da tireóide, efeitos sobre o, 718
 - neural, 141
 - ações principais do, 732
 - relacionados à(s) resposta(s)
 - imunes, 671
 - inflamatória, 671
 - semelhante à insulina, 671, 673, 676
 - ações sobre o crescimento, 726
 - ações sobre o metabolismo, 726
 - no crescimento fetal, 722
 - transporte do, 682
 - transformador, 732
 - de necrose tumoral, 671
 - ações principais do, 732
 - de transcrição gênica, 125
 - determinante testicular, 795
 - estimulador de colônias, 671
 - ações principais do, 732
 - de granulócitos, 671
 - de macrófagos, 671
 - hiperpolarizante derivado do endotélio, 432, 433, 670
 - inibidor
 - de leucemia, 671
 - de prolactina, 699
 - do hormônio do crescimento, 699
 - intrínseco, 629, 632, 656
 - liberador
 - de hormônio folículo-estimulante, 699, 700
 - de prolactina, 699
 - natriurético atrial, 437, 557
 - neurotrófico derivado do encéfalo, 141
 - relaxante derivado do endotélio, 670
- FBGF, ações principais do, 732
- FDP, 789
- FDPase, 789
- Febre, secreção de cortisol na, 740
- Fecundação, 821
- Feixe de His, 377
- Feminização testicular, 796
- Fenilalanina, 66
- Feniletanolamina-N-metiltransferase, 679
- Fenômeno
 - da despolarização da membrana, 80
 - da interdependência, 468, 469
 - da plasticidade neural, 613
 - de Donnan, 74, 89, 91
 - elétrico na membrana, 82
- Feocromocitoma, 750
- Feromônio, 265
 - receptor para, 266
- Ferro
 - absorção do, 659
 - heme, 659
 - não-heme, 659
- Feto, crescimento do, 721
- FFK, 789
- Fibra
 - cardíaca, 391
 - de Purkinje, 377
 - muscular, 143, 280
 - características fisiológicas dos tipos de, 154
 - do fuso, 281
 - em cadeia nuclear, 281, 282
 - em saco nuclear, 281, 282

- esquelética, 143
- metabolismo energético em diferentes tipos de, 159
- ultra-estrutura da, 144
- extrafusar, 281-283
- intrafusar, 281-283
- tipos de, 154
- nitrérgica, 437
- Fibrose
 - cística, 70
 - pulmonar, 456, 482
 - complacência pulmonar na, 471
 - troca gasosa em presença de, 482
- Fígado
 - efeitos
 - biológicos do GH sobre o, 725
 - da insulina no, 771
 - do glucagon, 775
 - do sistema nervoso sobre o
 - parassimpático, 321
 - simpático, 321
 - estrutura do, 602
 - funções do, 592, 602
 - hormônios que regulam o metabolismo do, 792
 - na hemorragia, 445
- Filoquinona, 657
- Filtração
 - glomerular, 512, 520-525
 - alterações no coeficiente de ultrafiltração, 524
 - barreiras de, 520
 - restrições às, 521
 - fendas de, 520, 521
 - forças de Starling na, 523
 - alterações na, 524
 - forças envolvidas na, 521
 - fração de, valor normal de, 830
 - pressão de ultrafiltração de equilíbrio, 523
 - pressões envolvidas na, 522
 - proteínas e a, 522
 - ritmo da, 512, 516, 522
 - determinação do, 524
 - medida do, 514
 - por néfron, 517
 - valor normal, 830
 - ultrafiltração
 - coeficiente de, 522
 - pressão efetiva de, 522
 - valor da, no homem, 520
 - livre, 53
- Fisiologia sensorial, bases da, 182-225
 - classificação do sistema sensorial, 182
 - codificação da informação sensorial, 195
 - da intensidade do estímulo, 195
 - da qualidade sensorial, 199
 - das propriedades
 - espaciais do estímulo, 198
 - temporais do estímulo, 196
 - organização topográfica do processamento sensorial, 200
 - psicofísicas, 201
 - limiar
 - de detecção, 201
 - de discriminação, 201
 - magnitude da sensação, 203
 - teoria de detecção de sinais, 204
 - recepção sensorial, 184
 - transdução sensorial, 184
 - fototransdução, 184
 - mecanotransdução, 191
 - quimiotransdução, 186
- Fístula arteriovenosa, 370
- Flavina adenina dinucleotídeo, 655
- Fluido(s)
 - biológicos, 2-13
 - compartimentos fluidos do organismo, 7
 - papel da água no organismo, 3
 - regulação do volume celular, 11
 - extracelular, 560
 - balanço hídrico do, 564
 - características do, 560
 - distribuição do, 560
 - regulação
 - da osmolalidade do, 563
 - do volume do, 560
 - intersticial, 7, 560
 - características do, 560
 - intracelular, 560
 - características do, 560

- distribuição do, 560
- transcelular, 7, 560
- Fluxo
 - acoplamento de, 54
 - aéreo, 472
 - laminar, 472
 - turbilhonar, 472
 - de água, 50
 - de íons, 29
 - de partículas, 35
 - frentes de, 35
 - resultante, 36
 - unidirecional, 35
 - de volume, 52
 - diferencial de volume, 53
 - difusional, 41
 - menstrual, 817
 - molar, 52
 - plasmático renal, 512
 - sanguíneo, 369
 - cálculo do, 367
 - cardíaco, valor normal de, 830
 - cerebral, valor normal de, 830
 - de órgãos, valor normal, 830
 - equação de Poiseuille, 369
 - lamelar, 368
 - mecanismos de controle do, 428
 - locais de regulação do tônus vascular, 428
 - metabólico, 430
 - muscular durante o exercício, 440
 - pulmonar, 482, 483
 - renal, 512
 - auto-regulação do, 515
 - regulação do, 514
 - valor normal de, 830
 - volume do, 512
 - resistência ao, 373
 - turbilhonar, 368
 - urinário, valor normal, 830
- Fluxômetro eletromagnético, 514
- Folículo(s)
 - ovariano, 807, 811
 - antral, 811, 813
 - de Graaf, 811, 813
 - estágio do antro, 811
 - maduro, 812, 813
 - piloso(s)
 - efeitos do sistema nervoso sobre os
 - parassimpáticos, 322
 - simpáticos, 322
 - terminação nervosa do, 209
 - tireoidiano, 711
 - células do
 - C, 712
 - parafoliculares, 712
 - colóide do, 712
 - de glândula
 - hiperativa, 712
 - inativa, 712
 - representação do, 712
- Folistatina, 803
- Força
 - de Starling, 6, 52, 427
 - alterações na, 524
 - na filtração glomerular, 521
 - nos capilares peritubulares, 557
 - ultrafiltrado glomerular e, 512, 521
 - difusional, 40, 41
 - elétrica, 40
 - molar, 43
 - eletrodifusional, 43, 44
 - genérica, 40
 - gravitacional, 40
 - movente, 44
 - química, 40
 - simplificada, 44
- Forma, processamento visual de, 241
- Fórmula de Einstein, 333
- Fórmix, 178
- Fosfatidil-colina, 18
- Fosfatidiletanolamina, 26
- Fosfatidilinositol, 684, 688
 - trifosfato, 162
- Fosfatidil-inositol-bifosfato, 26
- Fosfatidilinositol-4-5-bifosfato, 685
- Fosfato
 - de cálcio, 754
 - e absorção de ferro, 659

- inorgânico, reabsorção de, 534
- no fluido intracelular, 9
- renal, 507
- transporte de, em túbulos proximais, 538
- Fosfodiesterase, 685
- Fosfoenolpiruvato, 789
- carboxiquinase, 789
- Fosfofrutoquinase, 789
- Fosfolamban, 152
- Fosfolipase, 638
- A₂, 653
- Fosfolipídio(s), 17, 651
- digestão do, 653
- efeitos sobre a tensão superficial da água, 17
- estrutura do, 18
- hidrólise do, 653
- insaturados, 26
- na bile, 642
- saturados, 26
- Fotorreceptor, 229, 230
- Fotossensibilidade, 227
- Fototransdução, 184, 230
- cascata de, 185
- Fóvea central, 227
- Frank-Starling, mecanismo de, 406
- Frequência
- cardíaca, 388
- respiratória, 830
- Frio paradoxal, 213
- Frutose, 647, 648
- difosfatase, 789
- FSH, 674, 676, 695
- efeitos do, 697
- glândula-alvo, 697
- hormônio hipofisário controlado, 699
- local de produção, 699
- número de aminoácidos, 697, 699
- peso molecular, 697
- Furosemida, 553
- e a homeostasia do potássio, 559
- efeito sobre o transporte
- - de potássio, 543
- - de sódio, 543
- secreção de, em túbulos proximais, 531
- Fuso muscular, 281
- controle do, 283
- estrutura do, 281

G

- GABA, 134, 175
- e regulação da secreção de glucagon, 775
- receptor da, 135
- sinapse química e, 131
- Galactopoiese, 827
- Galactose, 647
- Galarina na regulação da secreção de insulina, 770
- Gânglio, 168, 309
- cadeia paravertebral, 168
- de Scarpa, 294
- sensorio da raiz dorsal, 168
- Gap junction*, 25
- Gás
- carbônico, 486
- - captação de, 497
- - - e liberação de oxigênio nos capilares, 497
- - concentração total de, no sangue arterial, 494
- - curva de dissociação de, 496
- - difusão do, 486
- - pressão parcial do, 489
- - - valor normal, 830
- - transporte de, 486, 494
- - - dos capilares para o pulmão, 495
- - valor da pressão parcial do, 489
- nobre radioativo para medir o fluxo sanguíneo renal, 514
- respiratório, 474
- - concentração percentual do, 476
- - pressão parcial do, 475, 476
- - trajetória do, ao entrar no pulmão, 475
- - transporte de, 486
- trabalho da expansão do, 38
- Gasometria, 479
- Gasto energético diário, 779
- Gastrina, 606, 629
- ação principal, 596
- distribuição no trato gastrointestinal, 612
- localização no tubo digestório, 596

- na modulação da secreção de insulina, 770
- na regulação
- - da secreção de insulina, 770
- - do glucagon, 775
- na secreção de HCl, 631
- Gelatinase, 592
- GH, 676, 724
- efeitos do, 697
- glândula-alvo, 697
- número de aminoácidos, 697
- peso molecular, 697
- Ghrelin, 607, 706
- ação principal, 596
- hormônio hipofisário controlado, 699
- local de produção, 699
- localização no tubo digestório, 596
- mecanismo de ação do, sobre o somatotrofo, 729
- na regulação do apetite, 279
- na secreção do GH, 727
- número de aminoácidos, 699
- GHRH, 676, 705, 727
- hormônio hipofisário controlado pelo, 699
- local de produção, 699
- mecanismo de ação do, sobre o somatotrofo, 729
- número de aminoácidos, 699
- Giberelina, 671
- Gigantismo, 726
- Giro
- do cíngulo, 329
- órbito-frontal, 329
- para-hipocampal, 329
- pós-central do córtex cerebral, 221, 222
- Glândula
- adrenal
- - efeitos do sistema nervoso sobre a
- - - parassimpático, 321
- - - simpático, 321
- bulbo-retro, 797, 799
- de Brünner, 599
- de Cowper, 799
- de Ebner, 627
- de Lieberkühn, 599, 601, 646
- endócrina, 664
- - hormônios secretados pela, 664
- gástrica, 599
- intestinal, 599, 646
- lacrimal, efeitos do sistema nervoso sobre a
- - parassimpático, 321
- - simpático, 321
- mista submandibular, 626
- parótida, 601
- prostática, 797
- salivar, 601
- - ácinos da, 601
- - efeitos do sistema nervoso sobre a
- - - parassimpático, 315, 322
- - - simpático, 315, 322
- - função da, 592
- - maior, 625
- sublingual, 601, 625
- submandibular, 601
- submaxilar, 625
- sudorípara, efeitos do sistema nervoso sobre a
- - parassimpático, 315, 321
- - simpático, 315, 321
- Glia, 165
- Glicemia, 782
- fígado na manutenção da, 783
- órgãos envolvidos na manutenção da, 783
- valor da, 783
- Glicentina, 607
- ação principal, 596
- localização no tubo digestório, 596
- Glicerofosfolipídio, 18
- Glicerol, 16
- na gliconeogênese hepática, 788
- Gliceroquinase, 784
- Glicina, 66, 134, 642
- e regulação do glucagon, 775
- estrutura da, 641
- receptor da, 135
- Glicocorticóide, 668, 679, 733
- ações do
- - antiinflamatória, 743
- - imunossupressora, 744
- - no desenvolvimento fetal, 744
- - no metabolismo
- - - de carboidratos, 742

- - - de lipídeos, 743
- - - de proteínas, 743
- - - mineral, 743
- - no sistema
- - - cardiovascular, 743
- - - renal, 743
- efeito
- - sobre a função tireoidiana, 716
- - sobre o TSH, 705
- funções do, 742
- inibição do sistema imune pelo, 708
- mecanismo de ação do, 737
- mineralocorticóide, 679
- na secreção de hormônio do crescimento, 729, 731
- para o crescimento normal, 731
- regulação da secreção de, 737
- Glicogênio, 647
- fosforilase, 771
- sintase, 771
- Glicolipídio, 17
- Glicólise
- aeróbia, 780
- anaeróbia, 780
- Gliconeogênese, 783
- hepática, 788
- renal, 783, 789
- Glicoquinase, 789, 791
- Glicose, 647
- concentração plasmática de, 783
- consumo de
- - pelo músculo esquelético, 793
- - pelo tecido adiposo, 793
- destino metabólico da, em estado alimentado, 785
- e o comportamento alimentar, 332
- excreção de, valor normal, 830
- fontes de, 779
- má-absorção de, 649
- na produção de ATP, 779
- na regulação da secreção
- - de glucagon, 775
- - de insulina, 770
- no líquido cerebrospinal, valor normal de, 832
- no plasma, valor normal, 831
- no sangue
- - capilar, valor normal, 831
- - venoso, valor normal, 831
- ponte de hidrogênio da, 20
- reabsorção de, em túbulos proximais, 532
- regulação hormonal da produção de, no fígado, 793
- representação da molécula de um transportador de, 770
- restrições às barreiras de filtração, 521
- transportadores de, da família GLUT, 59
- transporte de
- - em túbulos proximais, 535
- - na membrana, 58, 59
- - - parâmetros cinéticos no eritrócito, 57
- - para o interior das células, 782
- via para metabolização de, 781
- Glicose-6-fosfatase, 791
- Globo
- ocular, 227
- pálido, 302
- Globulina, 669
- ligante
- - de corticosteróide, 759
- - de hormônio sexual, 818
- plasmática, 9
- transportadora
- - de corticosteróide, 682
- - de hormônio
- - - sexual, 682
- - - tireoidiano, 714
- - de IGF, 682
- - de tiroxina, 682
- Glóbulos brancos, 7
- Glomérulo
- esquema do, 521
- - corte transversal ao nível central do, 554
- renal, 507, 509
- - arteríola do, 507
- - diagrama de um, 419
- - esquema do, 510
- - membrana filtrante do, 509
- Glucagon, 607, 674, 676, 775
- ação principal, 596
- ações sobre secreção da insulina
- - na modulação, 770

- - na regulação, 770
- efeitos do, 775
- - na ação das enzimas da gliconeogênese hepática, 789
- - na manutenção da glicemia, 787
- funções do, 116
- localização no tubo digestório, 596
- mecanismo de ação do, 777
- secreção de, 602
- - durante o jejum, 788
- síntese do, 775
- substâncias reguladoras da secreção de, 775
- suíno, esquema da sequência de aminoácidos do, 776
Glucagon-like-peptide-1, 607
GLUT-4, 29
Glutamato, 66, 134
- sinapse química e, 131
Glutamina, 66, 790
- metabolização renal da, 789
- na gliconeogênese hepática, 788
- no paciente com câncer, 791
- representação do fluxo de, no estado alimentado, 790
Glutamina-sintetase, 134
Glutation peroxidase, 781
Glutationa, 781
GnRH, 674, 676
- hormônio hipofisário controlado, 699
- local de produção, 699
- número de aminoácidos, 699
Goma vegetal, 647
Gônada masculina, 797
Gonadotrofina
- coriônica humana, 815, 824
- - concentração plasmática da, na gestação, 825
- influência da luz sobre a secreção de, 701
Gordura, armazenamento de, 783
Gradiente, 40
- de concentração, 35, 40
- de energia potencial, 40
Gráfico
- corrente *versus* voltagem de membrana cátion-seletiva, 46
- da função exponencial, 82
- da osmose e ultrafiltração, 52
Grande circulação, 365
Grânulo cromafin, 679
Gravidez
- duração média da, 826
- efeitos sobre a hipófise, 697
- endocrinologia da, 824
- fecundação, 821
- ganho de peso na, 825, 826
- nidação, 822
- placentogênese, 822
- proteínas carregadoras e, 669
- repercussões fisiológicas para a mulher, 825
- taxa de hormônio tireoidiano na, 716
Guanilina, 607
- ação principal, 596
- localização no tubo digestório, 596
Gustação, 183, 272-279
- características ecológicas, 272
- codificação dos estímulos gustativos, 277
- importância funcional da, 272
- integração central da percepção gustativa, 277
- mecanismos da
- - hedônicos, 278
- - homeostáticos, 279
- recepção gustativa, 272
- transdução das submodalidades gustativas do sabor, 274
- - ácido, 274
- - amargo, 276
- - doce, 275
- - salgado, 274
- - umami, 276
Gustducina, 189

H

H⁺ATPase, 65
H⁺K⁺ATPase, 62, 64
- inibidores da, 65
H₂O, restrições às barreiras de filtração, 521
hCG, 674, 815, 824
HCl

- no estímulo da secreção de pepsinogênio, 632
- produção gástrica de, 628, 630
HCO₃
- filtração glomerular de, 520
- reabsorção de, 535
HDL, 783
- no soro, valor normal, 831
Helicobacter pylori, 635
Helicotrema, 256, 259
Hélio, 488
Helminíase, 660
Hemácia(s), 7
- membrana celular da, 26
- suprimento de glicose para, 782
- volume de, submetidas a diferentes osmolaridades, 13
Hematócrito, 8
- valor normal, 831
Hematose, 357
Heme, 490
Hemicelulose, 647
Hemisférios cerebrais, 309
Hemodinâmica, 365-376
- complacência vascular, 374
- fluxo sanguíneo, 369
- - lamelar, 368
- - relação com pressão e resistência, 370
- - resistência ao, 373
- - turbilhonar, 368
- pressões no sistema cardiovascular, 375
- sistema cardiocirculatório, 365
- tipos de vasos sanguíneos e suas características, 365
- velocidade do sangue, 366
Hemoglobina, 490
- A glicosada, valor normal, 831
- como tampão de oxigênio nos tecidos, 490
- curva de dissociação da, 489
- interação com o oxigênio, 490, 491
- representação da molécula de, 490
- restrições às barreiras de filtração à, 521
- transporte de oxigênio pela, 489
Hemólise, 12
Hemorragia
- adaptações cardiovasculares à, 443, 445, 809
- por privação hormonal, 809
Hemorroidas, 601
Hepatócito, 602
Hexametônio, secreção de, 531
Hexoquinase, 791
Hidrazida, deficiência de vitamina B₆ e uso de, 655
Hidrogênio dos compartimentos do organismo, 9
Hidronefroze, 518
Hidroxiapatita, 754
Hidroxiбенzoato, secreção de, 531
Hidroxiindolacetato, secreção de, 531
Hidroxiila, formação de, 781
Hidroxipregnenolona, 735
- estrutura química da, 679, 680
- síntese da, 679-681
Hidroxiprogesterona, 735
- estrutura química da, 679, 680
- síntese da, 679-681
Hiperaldosteronismo, 741
Hiperalgisia, 215
- pela sensibilização no corno dorsal da medula espinal, 220
Hipercalemia
- pela amilorida, 559
- pela espironolactona, 559
- pelo trianteno, 559
Hiperemia
- ativa, 431
- reativa, 431
Hiperinsulinemia, 774
Hipermetropia, 228
Hiperplasia adrenal
- congênita, 736
- genital, 796
Hiperpnéia, 456
Hipertensão arterial, 415, 422
- essencial, 422
- estágio
- - I, 422
- - II, 422
- - III, 422
- grave, 422
- leve, 422
- moderada, 422

- primária, 422
- sistólica isolada, 422
Hipertireoidismo, 719
Hiperventilação, 456
- alveolar, 462
Hipoalbuminemia, 522
Hipocalemia
- por diarreia, 71
- por diuréticos, 559
Hipocampo, 329
Hipófise, 329, 695
- anterior, 319
- efeitos
- - da gestação sobre a, 697
- - da testosterona sobre a, 802
- eminência mediana, 697
- fisiologia do eixo hipotálamo-hipofisário, 698
- ghrelina na, 706
- haste hipofisária, 697
- infundíbulo, 697
- posterior, 319
- - efeitos do sistema nervoso sobre a
- - - parassimpático, 321
- - - simpático, 321
- regulação da secreção de hormônio tireoidiano pela, 705
- vascularização da, 698
Hipoglicemia, 749
- secreção
- - de ACTH na, 740
- - de adrenalina na, 749
- - de CRH na, 740
Hipopnéia, 456
Hipotálamo, 175, 695
- diferenciação sexual do, 703
- e a homeostasia comportamental, 330
- efeitos da testosterona sobre o, 802
- esquema do, 329
- estrutura do, 317, 319
- fisiologia do eixo hipotálamo-hipofisário, 698
- ghrelina no, 706
- homeostase hidrossalina, 698
- - controle pelo, 698
- hormônios do, 695
- médio-basal, 699
- no controle descendente da dor, 223, 224
- regulação da secreção de HG pelo, 705
- vascularização do, 698
Hipotireoidismo, 713, 718, 719
Hipoventilação, 456
- alveolar, 462
Hipovolemia, ingestão hídrica e, 331
Hipurato, secreção de, 531
Histarina, 435
- e o receptor de dor, 215
- secreção de
- - em túbulos proximais, 531
- - gástrica, 629
- - HCl, 631
Histidina, 66
- e absorção de zinco, 660
Homeostase, 695
Homeostasia comportamental, 330, 331
Hormônio(s)
- ação do, 673
- adrenal, 733-750
- - anatomia da glândula adrenal, 733
- - - córtex adrenal, 733
- - - medula adrenal, 745
- adrenocortical, 733
- - ligado a proteínas plasmáticas, 736
- - livre, 736
- - secreção de, 734
- - síntese de, 733
- adrenocorticotrófico, 676, 678, 697, 733, 737
- - efeitos do, 697
- - glândula-alvo, 697
- - hormônio liberador de corticotrofina na regulação do, 706
- - na regulação de cortisol, 737
- - número de aminoácidos, 697
- - ocitocina e secreção de, 710
- - peso molecular, 697
- - ritmo circadiano e secreção de, 707
- - síntese do, 706
- - vasopressina e secreção de, 710
- amínico, 674, 676
- - ação do, 677

- - armazenamento do, 677
- - interação com a membrana celular, 677
- - receptor do, 677
- - tempo de resposta do, 677
- antidiurético, 420, 421, 511, 557, 558, 561, 562, 564, 676
- - e movimento da água, 6
- - efeitos
 - - - em células de ducto colector, 546
 - - - no rim, 565
 - - - na hemorragia, 444
- antimülleriano, 795
- biossíntese do, 676
- classificação do, 673
- clearance do, 683
- conceito de, 663
- concentrador da melanina, 332
- da hipófise, 697
- da paratireóide, 755
- da tireóide, 115, 668, 674, 711
- - biossíntese dos, 712
- - conjugação hepática do, 714
- - estrutura do, 674
- - iodo no, 711
- - mecanismo de ação do(s), 711, 716
- - - genômico, 717
- - - metabolização do, 669, 714
- - - na secreção de hormônio do crescimento, 729, 730
- - - para o crescimento
 - - - - fetal, 722
 - - - - normal, 730
- - - regulação neuroendócrina da secreção de, 705
- - - secreção dos, 713
- - - e interconversão em adultos, 715
- - - transporte do, 682
- - de crescimento, 115, 676, 695, 699, 724
- - ações do
 - - - sobre o crescimento, 726
 - - - sobre o metabolismo, 726
- - aumento da síntese de proteínas causado pelo, 673
- - ciclo circadiano da variação de secreção do, 727
- - controle da secreção de, 706
- - e a idade, 729
- - efeitos do, 697
- - - biológicos, 725
- - - na ação das enzimas da gliconeogênese hepática, 789
- - esquema
 - - - da regulação da secreção de, 706
 - - - dos efeitos biológicos do, 725
 - - - dos fatores estimulantes da secreção de, 728
 - - - dos fatores inibidores da secreção de, 728
- - glândula-alvo, 697
- - hormônio da tireóide, efeitos sobre o, 718
- - mecanismo de ação do, 724
- - na modulação da secreção de insulina, 770
- - número de aminoácidos, 697
- - peso molecular, 697
- - regulação, 682
- - - neuroendócrina, da secreção de, 705, 706
- - reguladores da secreção de, 727, 728
- - relação com os estágios do sono, 682
- - secreção do, 728
- - - durante o jejum, 788
- - semelhante à insulina, 725
- - síntese do, 727
- - de invertebrados, 671
- - de plantas, 671
- - deficiência de, 672
- - depuração do, 683
- - derivado de aminoácido simples, 674
- - dipeptídeo, 674
- - do hipotálamo, 695, 699
- - hormônio hipofisário controlado, 699
- - local de produção do, 699
- - na secreção GH, 727, 728
- - número de aminoácidos, 699
- - esteróide, 115, 674, 668, 691, 733
- - ação do, 677
- - armazenamento do, 677
- - interação com a membrana celular, 677
- - receptor do, 677
- - sexual, 680
- - tempo de resposta do, 677
- - transporte do, 682
- - estimulador
 - - - da tireóide, 676, 699

- - de melanócitos, 678
- - estrutura química, 674
- - exemplos que impuseram revisão na definição de, 663
- - folículo-estimulante, 676, 695, 699
- - controle hipotalâmico da secreção do, 700
- - efeitos do, 697
- - estímulo da secreção de, 700
- - funções do, 700
- - glândula-alvo, 697
- - na espermatogênese, 797, 802
- - níveis de, durante o ciclo menstrual, 814
- - no ovário, 806
- - número de aminoácidos, 697
- - peso molecular, 697
- - secreção do, 682
- - gastrintestinal, 596, 605, 607
- - distribuição do, 612
- - na regulação da secreção de insulina, 770
- - glicoprotéico, 695
- - gonadotrófico, 695
- - hidrossolúvel, 666, 676
- - circulação do, 667
- - mecanismo de ação do, 667
- - metabolização do, 667
- - secreção do, 666
- - síntese do, 666
- - juvenil, 671
- - liberador
 - - - de corticotrofina, 676, 682, 699, 706, 737
 - - - de gonadotrofina, 676, 699, 802
- - - armazenamento do, 700
- - - distribuição no SNC, 700
- - - liberação do, 701
- - - meia-vida biológica do, 700
- - - na gravidez, 825
- - - no processo puberal, 702, 703
- - - produção do, 700
- - - de hormônio
 - - - - da tireóide, 705
 - - - - do crescimento, 676, 699, 705
 - - - - mecanismo de ação do, 730
 - - - - luteinizante, 699, 802
 - - - - tireoestimulante, 699
- - - de prolactina, 699
- - - de tireotrofina, 676
- - - lipossolúvel, 666, 676
- - - circulação do, 669
- - - mecanismo de ação do, 669
- - - metabolização do, 669
- - - secreção do, 669
- - - síntese do, 668
- - - luteinizante, 676, 695, 699
- - - efeitos do, 697
- - - - que levam a ocorrência da ovulação, 815
- - - estímulo da secreção de, 700
- - - funções do, 700
- - - glândula-alvo, 697
- - - na espermatogênese, 797, 802
- - - na ovulação, 815
- - - níveis de, durante o ciclo menstrual, 814
- - - no ovário, 806
- - - número de aminoácidos, 697
- - - peso molecular, 697
- - - pico pré-ovulatório de, 812
- - - secreção do, 682
- - - mecanismo de ação do, por regulação da transcrição, 691
- - - melatonina, 781
- - - modulação da resposta do, 683
- - - mülleriano, 795
- - - não-peptídeo, 674
- - - peptídico, 673, 676, 683
- - - ação do, 677
- - - armazenamento do, 677
- - - de tamanho intermediário, 674
- - - interação com a membrana celular, 677
- - - pequeno, 674
- - - receptor do, 677
- - - secreção de, 676
- - - sequência de aminoácidos do, 676
- - - tempo de resposta do, 677
- - - polipeptídico, 115
- - - complexo, 674
- - - protéico, 695
- - - etapas da síntese do, 692
- - - síntese do, 677
- - - - nas vias constitutiva e regulada, 677

- receptores acoplados à proteína G
- - catalíticos, 689
- - - associado a proteínas com atividades tirosina quinase, 690
- - - com atividade serina/treonina quinase, 689
- - - com atividade tirosina quinase, 689
- - - guanilato ciclase, 689
- - sistema
 - - - AMPc, 684
 - - - fosfatidilinositol-diacilglicerol inositol 1,4,5-trifosfato, 685
- regulação da secreção do, 673, 681
- sexual
 - - feminino, 818
 - - na secreção de hormônio do crescimento, 729, 731
 - - somatomamotrófico, 825
- T₃, 668
- T₄, 668
- terapia de reposição de, 672
- tireoestimulante, 682, 695, 699, 705
- - efeitos do, 697
- - glândula-alvo, 697
- - número de aminoácidos, 697
- - peso molecular, 697
- - tireotrófico, 695, 711
- - hormônio liberador do, 715
- - secreção do, 715
- - síntese do, 715
- - - somatostatina no controle da, 715
- - transporte do, 682
- - uso indevido de, 671
- - via de administração de, 672
- hPL, 825
- Humor
 - - aquoso, 227
 - - vítreo, 227

I

- IGF, 676, 725
- IGF-I, 722, 725
- IGF-II, 722, 725
- IGFBP-3, 726
- Íleo
 - - funções digestivas no, 646
 - - paralítico, 623
- Ilhotas
 - - de Langerhans, 602, 636, 765
 - - pancreáticas, 765
 - - distribuição das diferentes células das, 766
 - - efeitos do fator de crescimento semelhante à insulina nas, 725
- Imagem visual, 227
- Impedância acústica, 249
- Impotência, 804
- Índice hidropático, 22
- Infarto
 - - cerebral, 784
 - - do miocárdio, 784
- Infecção, secreção de cortisol na, 740
- Infertilidade masculina, 804
- Ingestão
 - - de alimentos, sistema neurovegetativo na, 325
 - - de líquidos, sistema neurovegetativo na, 325
 - - hídrica, estímulos à, 331
- Inibina, 676, 798, 803
- na gravidez, 825
- Inositol trifosfato, 120, 162
- Inotropismo cardíaco, 393
- Inspiração, 466
- curvas
 - - - de fluxo aéreo durante a, 465
 - - - de pressão
 - - - - alveolar durante a, 465
 - - - - esofagiana, 465
 - - - - de volume, 465
 - - - expansão da parede torácica durante a, 468, 469
- - gradientes de pressões envolvidos na, 464
- - músculos da, 466
- Insuficiência
 - - adrenal iatrogênica, 744
 - - adrenocortical, 740
 - - cardíaca, 397
 - - renal aguda na hemorragia, 445
- Insulina, 115, 674, 676, 765
- ações da, 116
- aumento da resistência periférica à, 770
- deficiência de, 772

- alterações do metabolismo
 - das proteínas, 774
 - do lipídeos, 774
 - dos carboidratos na, 774
- e o comportamento alimentar, 332
- efeitos da, 787
- hepáticos, 771, 772
- na ação das enzimas da gliconeogênese hepática, 789
- na manutenção da glicemia, 787
- nas células
 - adiposas, 772
 - musculares, 771
- no crescimento, 772
- no desenvolvimento, 772
- sobre o metabolismo
 - de aminoácidos, 787
 - de carboidratos, 773
 - de glicose, 787
 - de lipídeos, 773
 - hepático da glicose, 772
- sobre o transporte da glicose, 770
- excesso de, no sangue, 774
- fetal, 722
- mecanismo de ação da, 772
- na regulação
 - da secreção de glucagon, 775
 - do apetite, 279
 - na secreção de hormônio do crescimento, 729, 730
 - para o crescimento
 - fetal, 722
 - normal, 730
 - secreção de, 602, 766
 - esquema dos fenômenos bioquímicos envolvidos na, 768
 - no jejum, 788
 - regulação da, 769
 - substâncias reguladoras da, 770
 - síntese da, 678, 765
 - substâncias intracelulares que participam da cascata de sinalização da, 775
 - variações da razão insulina/ glucagon, 777
- Integração sináptica, 137
- Integrina, 123
- Interferon, 671
- Interleucina, 671
- ações principais da, 732
- Interstício, 454, 455
- Intestino
 - delgado, 599
 - camadas da parede do, 610
 - digestão no, 645, 646
 - estrutura do, 599
 - função do, 592
 - glândula de Lieberkühn, 599, 600
 - lâmina própria do, 599
 - motilidade do, 621
 - padrões, 621
 - regulação, 622
 - vilosidades, 599, 600
 - efeitos
 - da vitamina D sobre o, 759
 - do estrogênio sobre o, 821
 - do fator de crescimento semelhante à insulina no, 725
 - do sistema nervoso sobre o
 - parassimpático, 321
 - simpático, 321
 - ghrelina no, 706
 - grosso, 601
 - estrutura do, 601
 - função do, 592
 - digestivas no, 646
- Inulina, 647
- clearance renal de, 524
- para medida do ritmo de filtração glomerular, 524
- restrições às barreiras de filtração, 521
- Iodo, 712
- captação do, 712
- oxidação do, 712
- Iodo
 - fonte natural de, 712
 - no hormônio tireoidiano, 712
- Iodotironina, metabolização da, 714
- Iodotirosina
 - acoplamento da, 713
 - biossíntese da, 712
- Ions, 115

- hidrogênio
 - concentração de
 - em fluidos biológicos, 570
 - em soluções aquosas, 570
 - transporte ativo de, 61
 - transporte através da membrana, 29
 - determinação do, 29, 30
- Íris, 227
- efeitos do sistema nervoso sobre a
 - parassimpática, 321
 - simpático, 321
- Isobutil-metoxipirazina, 264

J

- Janela
 - oval, 253, 255-257
 - redonda, 255, 257
- Jarda, valor da, 832
- Jejum, 784
 - alterações durante o
 - hormonais, 786
 - metabólicas, 786
- Jejuno, funções digestivas no, 646
- Joules, 779
- Junção
 - mioneural, 154
 - neuromuscular, 152

K

- KA, 136
- Karomônio, 663
- Kriptônio, 514

L

- Labirinto ósseo, 286, 287
- Lactação, 827
 - ejeção do leite, 828
 - lactogênese, 827
 - mecanismo de ação da ocitocina, 828
 - produção do leite, 827
 - manutenção da, 827
- Lactase, 593, 647
 - deficiência de, 648
 - persistência da, 648
- Lactato na gliconeogênese hepática, 788
- Lactoferrina, 592, 601
- Lactogênese, 827
- Lactogênio placentário humano, 825
- Lactose, 647
 - conversão a ácido láctico, 648
- Lâmina própria, 595
- Laringe, efeitos da testosterona sobre a, 802
- LDL, 734, 783
- Lecitina
 - da bile, 641
 - estrutura da, 641
- Lei
 - das energias nervosas específicas, 200
 - de Dalton, 477
 - aplicação biológica da, 477
 - enunciado da, 477
 - exemplo prático, 477
 - de Fechner-Weber, 249
 - de Fick da difusão, 36
 - de Hagen-Poiseuille, 472
 - de Henry, 477, 487
 - aplicação biológica, 478
 - enunciado da, 478
 - exemplo prático, 478
 - de Hooke, 468
 - de Laplace, 429, 469
 - representação esquemática da, 470
 - de Ohm, 44, 371
 - de Starling, 407
 - de Stevens, 203, 204
 - de Weber, 202, 203
 - do coração, 407
 - de Starling, 394
 - do intestino, 612, 622
 - geral dos gases, 477
- Leite
 - diarreia por uso de, 648
 - intolerância congênita ao, 648
- Leptina, 279
- Lesão cerebelar, 308

- Leucemia, glicocorticóide na, 744
- Leucina, 66
- na regulação da secreção de insulina, 770
- Leucócito, 115
- no líquido cerebrospinal, 832
- valor normal, 831
- LH, 674, 676, 695
- efeitos do, 697
- glândula-alvo, 697
- número de aminoácidos, 697
- peso molecular, 697
- LHRH
 - hormônio hipofisário controlado pelo, 699
- local de produção, 699
- número de aminoácidos, 699
- Ligante, 115
- Língua, 597
- Lipase, 592
 - entérica, 593
 - gástrica, 628, 653
 - lingual, 592, 597, 627, 653
 - pancreática, 593, 638, 653
- Lípid rafts, 27
- Lípido, 15
 - absorção do, 653
 - da membrana
 - bicamada lipídica, 20, 22
 - celular, 15
 - domínio lipídico, 26
 - e funções das proteínas de membrana, 25
 - monocamada, 17
 - digestão de, 652
 - glicocorticóide no metabolismo de, 743
- Lipólise, 116
- Lipoproteína
 - de alta densidade, 783
 - de baixa densidade, 734, 783
 - de muito baixa densidade, 783
- Lisina, 66
- Lisossomo, 27, 28
- Lisozima, 592, 601
- Litíase biliar, 643
- Locomoção, SNA na, 324
- Lumisterol, 758
- Luteólise, 815
- Luz visível, 226

M

- Má-absorção, de glicose-galactose, 649
- diarreia associada à, 660
- Macroestado, 37, 38
- Macrófago alveolar, 455
- Mácula, 287
 - densa, 508-510
 - estímulo na, 288
 - estrutura da, 287
 - lútea, 227
 - sacular, 287
 - utricular, 287
- Magnésio
 - e absorção de ferro, 659
 - no fluido intracelular, 9
 - reabsorção do, 534, 535
- Maltase, 593, 647
 - deficiência de, 648
- Maltose, 627, 647
- Maltotriose, 627
- Mama
 - desenvolvimento da, 809
 - estrógenos, efeitos sobre a, 818, 821
 - progesterona, efeitos sobre a, 820, 821
- Manitol, 553
 - diarreia associada ao, 660
 - e a homeostasia do potássio, 559
- Manose na regulação da secreção de insulina, 770
- MAO, 131
- Marca-passo
 - cardíaco, 381
 - do estômago, 618
- Marcha, organização da, 295
- Martelo, 253-255
- Massa corporal, composição química da, 829
- Mastigação, 615
- Matriz
 - cartilaginosa, 720
 - extracelular, 115
 - osteóide, 754

Meato uretral, 507
 Mecanismos de sinalização inter e intracelular, 115-127
 - comunicação
 - - com a matriz extracelular, 123
 - - intercelular, 123
 - - no organismo, 115
 - receptores
 - - horizontais, 117, 123
 - - localizados na membrana plasmática, 115
 - - nucleares, 126
 - - verticais, 117, 118
 - - - acoplados à proteína G, 117, 120
 - - - canais iônicos, 117, 118
 - regulação da expressão gênica, 124
 - sinalização celular, 115
 - sinapses imunológicas, 124
 Mecanorreceptor, 209
 Mecanotransdução, 191
 Mediador químico, 15
 Medula
 - adrenal, 733, 745
 - - hormônios da, 733, 746
 - - síntese das catecolaminas na, 678
 - espinal, 168-170, 309, 315
 - - aferências cutânea e visceral para a, 208
 - - cervical, 166, 172
 - - corno
 - - - dorsal da, 171
 - - - ventral da, 171
 - - corte transversal da, 216
 - - fundamentos do controle motor pela, 285
 - - H medular, 171
 - - lombar, 166, 172
 - - modelo de circuito motor na, 296
 - - na organização motora, 291
 - - sacral, 166, 172
 - - somatotopia dos eferentes motores na, 292
 - - torácica, 166, 172
 - renal, 507, 508
 Meio
 - extracelular, 7
 - hidrofóbico, 20
 - interno, 2
 Melatonina, 115, 608, 674
 - ação principal, 596
 - localização no tubo digestório, 596
 Membrana
 - basal
 - - lâminas da
 - - - densa, 520
 - - - rara externa, 520
 - - - rara interna, 520
 - - renal, 509
 - basilar, 257
 - - deslocada pelo som em dois pontos, 259
 - - em repouso, 259
 - - inter-relações anatômicas da, 259
 - biológica, funções da, 55
 - celular, 15-53
 - - água, papel da, para estrutura da, 19
 - - estrutura da, 5
 - - - teorias sobre a, 23, 24
 - - funções da, 25
 - - lipídios da, 15
 - - modelo de Davson-Danielli-Robertson para, 24
 - - organelas, 27
 - - propriedades elétricas da, 29
 - - proteínas da, 20
 - - seletiva, relação corrente *versus* voltagem na, 47
 - - sistemas de transporte na, 55 (*v.* Sistema de transporte)
 - - transporte passivo na, 33 (*v.* Transporte passivo na membrana)
 - citoplasmática, 146
 - plasmática, 15
 - - passagem através da, 782
 - pulmonar, 480
 - respiratória, 480, 486
 - sarcoplasmática, 144
 - tectorial, 256, 257
 - timpânica, 253, 254
 Memória, 348
 - caso clínico, 349
 - de curta duração, 349
 - de longa duração, 349
 - de procedimento, 349
 - de trabalho, 349

- declarativa, 349
 - engrama de, 349, 350
 - explícita, 349
 - imediata, 349
 - implícita, 349
 - não declarativa, 349
 - operacional, 349
 - sem registro, 349
 Menadiona, 657
 Menaquinona, 657
 Menarca, 809
 Menopausa, 797, 817
 - osteoporose na, 755
 Menstruação, 817
 Meromiosina, 147
 Mesencéfalo, 170, 309
 Mesentério, 595
 Mesotélio, 595
 Metabolismo, 778-794
 - ações das catecolaminas no, 748
 - alanina, 790
 - considerações gerais, 778
 - da proteína, 774
 - do carboidrato, 774
 - do lipídeo, 774
 - durante o exercício físico, 793
 - energético e gasto calórico, 778
 - estado alimentado, 783
 - - jejum, 784
 - - - regulação hormonal durante o, 788
 - - regulação hormonal do metabolismo durante o, 787
 - - sistema de retroalimentação para controle da glicemia pela insulina, 787
 - fator de crescimento semelhante à insulina, ações sobre o, 726
 - gliconeogênese, regulação da
 - - hepática, 788
 - - renal, 789
 - glicoquinase como sensor da concentração plasmática de glicose, 791
 - glicose-6-fosfatase na produção de glicose, 791
 - glutamina, 790
 - hormônio
 - - do crescimento, ações sobre o, 726
 - - tireoidiano na regulação do, 717
 - humano, 569
 - importância da manutenção da glicemia, 782
 - requerimento metabólico das células, 779
 - transporte dos substratos energéticos para o interior das células, 782
 Metabólito, 115
 Metarteríola, 361
 Metemoglobina, 490
 - redutase, 491
 Metencéfalo, 170
 Metilcobalamina, 656
 MHCs, 671
 Micção
 - alteração do reflexo da, 518
 - centro de, da ponte, 519
 - controle reflexo da, 519
 - sistema neurovegetativo no controle da, 326
 Micela, 16, 653
 - formação de, 652
 - mista, 652, 653
 Microcirculação, 365, 425
 - mecanismos de controle do fluxo sanguíneo, 428
 - - locais de regulação do tônus vascular, 428
 - - - bradicinina, 435
 - - - controle metabólico do fluxo sanguíneo, 430
 - - - endotélio vascular, 431
 - - - histamina, 435
 - - - serotonina, 435
 - - - tônus miogênico, 428
 - mecanismos neurais e hormonais de regulação do tônus vascular, 435
 - - regulação humoral, 437
 - - sistema nervoso
 - - - nitrgico, 436
 - - - simpático, 435
 - renal, 508
 - representação da, 366
 - sistema linfático, 438
 - troca
 - - de líquido através dos capilares, 427
 - - de substâncias através da parede celular, 427
 Microestado, 37, 38

Microglia, 165
 Micrografia eletrônica do epitélio do intestino delgado, 646
 Micron, valor do, 832
 Microscópio
 - de fluorescência para concentração iônica intracelular, 11
 - eletrônico para sinapses químicas, 130
 Microvilosidade, 25
 Mielencéfalo, 170
 Migração elétrica, 43
 Milimícron, valor do, 832
 Mineralocorticoide, 668, 679, 733
 - ações do
 - - na excreção de potássio, 744
 - - na reabsorção de sódio, 744
 - mecanismo de ação do, 737
 - regulação da secreção de, 740
 Miocárdio, 357
 - atrial, 377
 - ventricular, 377
 Miócito, 390
 - estrutura do, 391
 Miofibrila, 144-146
 Mioglobina, restrições às barreiras de filtração à, 521
 Miomesina, 148, 149
 Miopia, 228
 Miosina, 147, 149
 - estrutura da, 147
 - organização do filamento de, 148
 Mitocôndria, 27, 28
 Mobilidade
 - elétrica, 36
 - mecânica, 36
 - - molar, 36
 Modelo no mosaico fluido, 22
 Mol, 9
 Molaridade, 9
 Molécula-grama, 9
 Monoaminoxidase, sinapse química e, 131
 Monofosfato de adenosina cíclico, 684
 Monoiodotirosina, 712, 713
 Monossacarídeo, 647
 - transporte passivo de, 648
 Monóxido de carbono, 134
 - coeficiente de solubilidade para, 488
 - na plasticidade sináptica, 140
 - propriedades miorelaxantes do, 612
 Morfina, secreção de, 531
 Motilidade gastrointestinal, 609-660
 - bases celulares da, 609
 - deglutição, 616
 - do cólon *versus* defecação, 623
 - do intestino delgado, 621
 - efeitos de gênero idade e ritmo circadiano sobre a, 615
 - gástrica, 617
 - mastigação, 615
 - padrões de comportamento motor, 615
 - regulação da, 611
 - sistema biliar, 623
 - vômito, 620
 Motilina, 607
 - ação principal, 596
 - distribuição de, ao longo do trato gastrointestinal, 612
 - localização no tubo digestório, 596
 Motoneurônio, 152
 - alfa, 281, 283
 - gama, 281, 283
 Motricidade, 280
 - áreas corticais e subcorticais envolvidas na, 352
 Movimento
 - browniano, 34
 - processamento visual de, 243
 - voluntário, 297-308
 - - aprendizado motor, 308
 - - - mecanismo LTD, 308
 - - cerebelo e o controle do, 304
 - - decisão de realizar o, 299
 - - etapas do controle do, 300
 - - execução do, 300
 - - integração cortical do, 297
 - - núcleos da base e o controle do, 302
 - - planejamento do, 299
 - - visão geral do, 297
 MSH
 - alfa, 678

- gama, 678
Mucilagem, 647
Mucina, 626
Muco
- digestório, 595
- gástrico, 628
Mucosa
- do intestino
-- delgado, 599, 646
-- grosso, 601, 646
- gástrica, 597
Muscular da mucosa, 595
Músculo(s)
- abdominal, na inspiração, 467
- acessórios, 467
- cardíaco
-- acoplamento excitação-contração no, 391
-- controle da concentração do Ca^{2+} citoplasmático, 397
-- estrutura do, 390
-- função do, 390
-- mecanismos
--- extrínsecos no controle da contratilidade cardíaca, 398
--- extrínsecos no controle do relaxamento cardíaco, 398
--- intrínsecos de regulação da força de contração do, 393
-- ultra-estrutura do, 390
- ciliar, 227
- da respiração, 466
- detrusor, 518
- efeitos biológicos do GH sobre o, 725
- eretor dos pêlos
-- efeitos do sistema nervoso sobre o
--- parassimpático, 322
--- simpático, 322
- escaleno, 466
- esquelético, 143
-- glicose utilizada pelo, 783
-- hormônios que regulam o metabolismo do, 792
-- nível de organização de um, 146
-- produção de
--- alanina pelo, 790
--- glutamina pelo, 790
-- propriedades mecânicas do, 159
--- relação força máxima e comprimento do músculo, 159
--- relação força/velocidade, 160
--- relação tensão/comprimento, 159
- estapédio, 255, 256
- esternocleidomastoideo, 467
- estriado, 143
- intercostal paraesternal, 466
- liso, 143, 160
-- acoplamento excitação-contração no, 161
-- catecolaminas, ações sobre o, 749
-- células do, 161
-- comparação da contratilidade de alguns tipos de, 611
-- contratilidade do, 160
-- corpos densos do, 161
-- efeitos do sistema nervoso sobre o
--- parassimpático, 321
--- simpático, 321
-- fásico, 161
-- multiunitário, 160
--ônico multiunitário, 161
-- unitário, 160
-- visceral, 160
- papilar, 359
- tensor do tímpano, 255, 256
- tríceps, 296
Myasthenia gravis, 155

N

Na^+K^+ ATPase, 61, 62
- ciclo enzimático da, 63
- controle hormonal da, 64
- inibidores da, 64
- modelo
-- estrutural da, representando as cadeias alfa e beta, 62
-- proposto para a, 63
NAD, 655
NADP, 655
NADPH, 655

Nanismo, 726
Natriurese pressórica, 563
Nebulina, 146, 149
Néfron, 507
- cortical, 507
- diagrama de um, 419
- distal, 526
- esquema do, 509, 527
- filtração glomerular de NaCl ao longo do, 550
- justamedular, 507, 526
- - representação do, 528
- reabsorção tubular NaCl ao longo do, 550
- segmentação do, 526
- segmento diluidor do, 553
- superficial, 526
- - representação do, 528
- transporte de uréia em, 547
Neocórtex, 169, 176
Neoplasia
- do cólon, 660
- do reto, 660
Neostigmina, 531
Nervo, 168, 309
- abducente, 173
- acessório, 173
- auditivo, 173, 253
- - fibras do, 257
- coclear, 253, 257, 287
- craniano, 173
- depressor aórtico, 502
- do tubo digestório, 603
- facial, 173
- - na gustação, 277, 278
- frênico, 466, 498
- glossofaríngeo, 173, 503
- - na gustação, 277, 278
- hipogástrico, 517, 518
- hipoglosso, 173
- intercostal, 466
- nitrgico, 436, 437
- oculomotor, 173, 228
- olfatório, 173, 270
- óptico, 173, 227
- - projeções do, 234
- pélvico, 517, 518
- podendo, 517
- trigêmeo, 173, 207
- - aferência sensorial do, 209
- troclear, 173
- vago, 503
- - na gustação, 277, 278
- vestibular, 287
Neurexina, 130
Neuro-hipófise, 695
Neuromediador, 132
- categorias de, 132
- liberação do, 131
- localizando o, no sistema nervoso, 133
- peptídico, 134
- receptor de, 134
- síntese do, 134
Neurônio, 165
- colinérgico, 167
- da retina, 229
- de adaptação
-- lenta, 167
-- rápida, 167
- de projeção, 169
- do cerebelo, 175
- do hipotálamo, 175
- do sistema ativador ascendente, 338
- do trato gastrointestinal, 612
- do tronco encefálico, 173
- dopaminérgico, 167
- em cesto, 166
- espinhoso, 166
- fásico, 167
- fusiforme, 166
- GABAérgico, 167
- glutaminérgico, 167
- granular, 166
- marcapasso, 175
- motor, 167, 170
- - alfa, 179
- - visceral pré-ganglionar, 171
- noradrenérgico, 167
- - do tronco encefálico no controle da dor, 223, 224
- olfatório, 264-266

- peptidérgico, 167
- - hipotalâmico, 700
- piramidal, 166
- secretor, 167
- sem espinhos, 166
- sensorio, 170, 171, 178
- serotoninérgico, 167
- sinapses do, 167
- tônico, 167
- visceral, 171
- zonas do, 167
Neuropatia
- diabética, 772
- periférica por deficiência de vitamina E, 657
Neuropeptídeo, 134
- Y e o comportamento alimentar, 332
Neurópila, 170
Neurotensina, 607
- ação principal, 596
- distribuição de, ao longo do trato gastrointestinal, 612
- hormônio hipofisário controlado pela, 699
- local de produção, 699
- localização no tubo digestório, 596
- número de aminoácidos, 699
Neurotransmissor
- acetilcolina, 314
- adrenalina, 314
- catecolaminérgico, 314
- colinérgico, 314
- dopamina, 314
- noradrenalina, 314
Neurotrofina, 128
- na plasticidade sináptica, 140
NGF, ações principais do, 732
Niacina, 655
- produção de, 654
Nicotinamida, 655
- adenina dinucleotídeo fosfato, 491, 655
- e absorção de riboflavina, 655
Nidação, 822
Nitrogênio
- coeficiente de solubilidade para, 488
- excreção de, valor normal, 830
NMDA, 136
N-metil-D-aspartato, 136
Nocicepção, 214
Nódulo
- atrioventricular, 377
- sinoatrial, 377
Noradrenalina, 314, 435, 676
- ação da, em receptores alfa e beta-adrenérgicos, 436
- adrenal, 746
- estrutura da, 674
- na secreção de insulina, 769
- produção de, 733
- síntese da, 317, 678
Norepinefrina
- adrenal, 746
- e o comportamento alimentar, 332
- síntese da, 678
Núcleo(s)
- acumbens, 334
- - cérebro de rato mostrando os locais da área tegmental ventral do, 334
- ambíguo, 416
- da base, 176, 334
- - no controle motor, 302
- - circuitos dos, 303
- - degeneração dos, 304
- - localização dos, 302
- da célula, 27
- da rafe, 173
- de Edinger-Westphal, 228
- do hipotálamo, 317, 320
- - posição dos, 330
- do prosencéfalo basal, 176
- do trato solitário, 418
- magno da rafe, 224
- motor dorsal do vago, 416
- parabraquial no controle descendente da dor, 223, 224
- paragigantocelular, 224
- paraventricular, 699
- profundo do cerebelo, 174
- reticular gigantocelular, 224
- subtalâmico, 176
- supra-óptico, 699

- vestibular
- - disposição do, 294
- - reticular
- - - bulbar, 293
- - - pontino, 293
- - rubro, 293, 301
- Nucleosidase, 593
- Número
- de Avogrado, 9
- de Reynolds, 369
- Nutrição, 591
- parenteral, deficiência de biotina associada à, 655
- Nutriente(s), 591
- caloria produzida por grama do, 779
- consumo diário de, 779
- conteúdo energético do, e gasto de energia, 779

O

Ocitocina, 676, 682, 709

- funções da, 710
- hormônio hipofisário controlado pela, 699
- liberação de, durante a relação sexual, 710
- local de produção, 699
- mecanismo de ação da, 709, 828
- na estimulação da secreção de hormônios hipofisários, 710
- no parto, 710
- número de aminoácidos, 699
- produção de, 709
- regulação da secreção de, 709
- síntese da, 708
- testicular, 710

Odor

- código combinatório para a discriminação de, 267, 268
- conceituação de, 265
- de almíscar, 269
- de cânfora, 269
- de suor, 269
- detecção do, 265
- doce, 269
- exemplos de qualidades de, e suas estruturas químicas, 269
- floral, 269
- mentolado, 269
- pútrido, 269
- via de transdução do sinal de, 267

Olfação, 183, 264-271

- características ecológicas e importância funcional da, 264
- integração central da percepção olfativa, 270
- odor
- - codificação do, 265
- - recepção do, 264
- - transdução do, 265
- submodalidades olfativas, 269

Olfato, 264

Olho, estrutura do, 227

Oligodendrócito, 165

Oligopeptídeo, reabsorção de, 533

Oligospermia, 804

Oligossacarina, 671

Onda sonora, 246

- formação da, 246
- representação de uma, 247

Opióide, 225

Opsina, 230

Orelha

- externa, 253-255
- interna, 253, 254, 256
- média, 253-255

Orexina, 332

Organela, 27

- funções, 27
- propriedades, 27

Órgão

- de Corti, 256, 257
- - excitação das células ciliares do, 258
- de Jacobson, 265
- sexual
- - efeitos do sistema nervoso sobre o
- - - parassimpático, 315, 321
- - - simpático, 315, 321
- subfornicial, 331
- - vias neurais relacionadas com o, 331
- tendinoso de Golgi, 285
- vomeronasal, 265

Orrutina, 66

Osmódromo, 51

Osmolalidade, 6, 48

- do líquido cerebroespinal, 832

- urinária, 564

- - valor normal, 830

Osmolaridade, 6, 48, 54

Osmômetro, 48, 49

Osmorreceptor, 564

Osmose, 6, 47

- da água ingerida, 47
- movimentos da água e, 5
- reversa, 52
- transporte de água por, 427

Ossificação endocondral, 720

Osso

- ação da vitamina no, 760
- constituição do, 754
- crescimento do, 720
- - diáfise, 720
- - epífises, 720
- - - fechamento das, 721
- - - matriz cartilaginosa, 720
- - ossificação endocondral, 720
- - remodelagem, 721
- efeito(s)
- - da vitamina D sobre o, 759
- - do estrogênio sobre o, 821
- - do fator de crescimento semelhante à insulina no, 725
- esquema da remodelagem óssea, 754
- reabsorção óssea, 754
- temporal, 255

Osteoblasto, 720, 754

Osteoclasto, 755

Osteogênese, 719

Osteólise, 719

Osteomalácia, 657, 755

Ósteon, 754

Osteoporose, 755

- devida a hipercalcúria, 555

Otolito, 287

Ovário, 810

- ciclo
- - menstrual, 810
- - ovariano, 810
- fase
- - proliferativa do ciclo endometrial, 816
- - secretora do ciclo endometrial, 816
- folículos primordiais do, 807, 808
- hormônios do, 818
- localização do, 807
- menstruação, 817
- ovulação, 812
- pico pré-ovulatório de LH, 812
- representação do, 807, 811

Ovulação, 809, 812

- efeitos do HL que levam a, 815
- fórmula para o cálculo do dia da, 816

Oxalato, secreção de, 531

Óxido nítrico, 134, 432, 563, 670

- na plasticidade sináptica, 140
- na reabsorção renal de sódio, 561
- na regulação do fluxo sanguíneo renal, 516
- propriedades mio-relaxantes do, 612

Oxigênio

- alveolar
- - difusão
- - - para o sangue pulmonar, 486
- - - para os capilares pulmonares, 487
- aumento do consumo de, pelo músculo, durante o exercício, 441
- coeficiente de solubilidade para, 488
- consumo diário de, 778
- curva de dissociação do, e da hemoglobina, 491
- - fatores que afetam a, 491
- - - acidez, 492
- - - difosfoglicerato nas hemácias, 493
- - - dióxido de carbono, 493
- - - temperatura, 492
- difusão do, 486
- espécies reativas de, 781
- hemoglobina como tampão de, nos tecidos, 490
- liberação de, nos capilares sistêmicos, 497
- pressão
- - no sangue, 490
- - parcial do, 489
- - - valor normal do, 830

- transporte do, 486, 487
- - difusão dos gases entre o ar alveolar e o plasma do capilar alveolar, 488
- - fatores que determinam a pressão parcial de um gás dissolvido em um líquido, 487
- - pela hemoglobina, 489
- - pressão
- - - do vapor de água, 488
- - - dos gases dissolvidos na água e tecidos, 487

Oxímetro

- de dedo, 478
- de pulso, 478

P

Palato, 597

- duro, 597
- mole, 597

Paleocórtex, 176

Pâncreas, 601, 636

- ácinos do, 602
- efeitos
- - do fator de crescimento semelhante à insulina no, 725
- - do sistema nervoso sobre o
- - - parassimpático, 321
- - - simpático, 321
- endócrino, 601, 636, 765-777
- função do sistema
- - - parassimpático no, 315
- - - simpático no, 315
- - glucagon, 775
- - hiperinsulinemia, 774
- - ilhotas pancreáticas, 765
- - insulina, 765
- - - deficiência de, 772
- - - efeitos da, 770
- - - mecanismo de ação, 772
- - polipeptídeo pancreático, 777
- - somatostatina, 777
- enzimas do, 637
- exócrino, 601, 636
- função do sistema
- - - parassimpático no, 315
- - - simpático no, 315
- função do, 592
- ghrelina no, 706
- relações com
- - fígado, 602
- - vesícula, 602

Pancreatite aguda, 639

Papila gustativa, 273

- diagrama dos tipos de, 274
- distribuição na superfície dorsal da língua, 274

Para-amino-hipurato de sódio, 513

Parabiose, 664

Paratireóide, 756

- efeitos
- - da vitamina D sobre a, 759
- - do fator de crescimento semelhante à insulina na, 725

Paratormônio, 676, 751

- efeitos do, 756
- esquema das ações do, 753
- mecanismo de ação do, 757
- secreção do, 756
- síntese do, 755

Parede torácica, 463

- constituição da, 471
- propriedades da
- - elásticas, 471
- - resistivas, 473

Parótida, 625

Pars recta, 552

Partícula browniana, 34

Parto, 826

- contratilidade uterina, 826

Patch-clamp, 87, 88, 102

Pavilhão auricular, 253

Paxilina dependente da integrina, 123

PDGF, ações principais do, 732

Pectina, 647

Pedicélio, 520, 521

Pele, efeitos

- da testosterona sobre a, 802
- do estrogênio sobre a, 819, 821
- do fator de crescimento semelhante à insulina na, 725

- Pêlo pubiano
- desenvolvimento do, 809
 - pré-sexual, 809
- Pélvis renal, 507, 518
- Penicilina G, secreção de, 531
- Pênis
- efeitos da testosterona sobre o, 802
 - ereção do, 804
 - representação do, 797
- PEP, 789
- PEPCK, 789
- PEPS, 136
- Pepsina, 592, 649
- ação da, 649
 - secreção de, 649
- Pepsinogênio, 628, 632, 649
- Peptidase, 593, 649
- sinapse química e, 131
- Peptídeo, 674
- ativado pela adenilato ciclase hipofisária, 699
 - de liberação
 - da gastrina, 607, 634
 - ação principal, 596
 - localização no tubo digestório, 596
 - do GH, 727
 - estimulador da secreção do GH, 727
 - inibitório
 - gástrico, 607, 635
 - ação principal, 596
 - localização no tubo digestório, 596
 - vasoativo, 699
 - insulínico dependente de glicose, 635
 - intestinal vasoativo, 211, 607
 - ação principal, 596
 - localização no tubo digestório, 596
 - natriurético
 - atrial, 563, 676
 - efeitos nas células mesangiais, 510
 - na regulação do fluxo sanguíneo renal, 516
 - cerebral, 563
 - tipo C, 563
 - relacionado ao gene da calcitonina, 214, 215, 762
 - transportador de, 651
 - vasoativo intestinal na ereção, 804
- YY, 635
- ação principal, 596
 - localização no tubo digestório, 596
- Percepção, 343, 344
- auditiva, 245, 249
 - bases físicas e fisiológicas da, 249
 - diferença entre estímulo sonoro e, 250
 - integração central da, 262
 - gustativa, 278
 - organização das vias da, 278
 - olfativa, 270
 - visão para a, 351
- Pericárdio, 357
- Perilíngua, 256
- Perimísio, 143, 145
- Peristalse, 617
- regulação da, 617
 - reversa, 620
- Permease, 56
- Peroxidase, 627
- Peróxido de hidrogênio, 435
- formação de, 781
- Peroxinitrito, 435
- Peso magro, 8
- pH
- da bile, 644
 - da saliva, 627
 - da urina, 830
 - definição de, 570
 - intragástrico, 629
 - mecanismos renais e respiratórios de regulação do, 569-587
 - acidificação urinária, 578
 - avaliação clínica do equilíbrio ácido-básico, 586
 - concentração de íons hidrogênio em soluções aquosas e fluidos biológicos, 570
 - distúrbios ácido-básicos, 579
 - acidose metabólica, 580
 - acidose respiratória, 584
 - alcalose metabólica, 584
 - alcalose respiratória, 584
 - eliminação
 - do excesso de ácidos do organismo, 577
 - renal de amônio, 579
 - equação de Henderson-Hasselbalch, 572
 - equilíbrio químico de ácidos e bases fracos, 571
 - impedindo distorções nas soluções, 572
 - produção e eliminação de ácidos do organismo, 569
 - sistema tampão, 572
 - aberto e fechado, 574
- PIF
- hormônio hipofisário controlado pela, 699
- local de produção, 699
- número de aminoácidos, 699
- PIG, 607
- Pigmento biliar, 642
- Piloro, 597, 598
- PIPS, 136
- Piridoxal, 655
- Piridoxamina, 655
- Piridoxina, 655
- Piruvato
- carboxilase, 789
 - quinase, 789
- PK, 789
- Placa
- de Peyer, 599
 - motora, 154
 - potencial, miniatura da, 155
- Placenta, 815
- funções da, 824
 - representação das estruturas internas da, 823
- Placentogênese, 822
- Plaqueta, 7
- Plasma, 7
- características do, 560
 - concentração iônica do, 9
 - osmolaridade do, 9
 - ultrafiltração glomerular do, 565
- Plasticidade sináptica, 140
- anatômica, 141
 - de curto prazo, 140
 - de longo prazo, 140
 - depressão de longo prazo, 141
 - gerada por estimulação de alta frequência, 141
 - potenciação pós-tetânica, 140
- Pleura
- parietal, 463
 - visceral, 463
- Plexo
- de Auerbach, 596
 - de Meissner, 596
 - mioentérico, 605
- Pneumócito, 454, 455
- Pneumonia, membrana respiratória na, 487
- Pneumotórax, 464
- complacência pulmonar no, 471
- PNMT, 679
- Podócito, 509, 510, 520
- Polegada, valor da, 832
- Polifenol e absorção de ferro, 659
- Polipeptídeo pancreático, 777
- Polissacarídeo, 647
- POM, 697
- POMC, 678
- Ponte, 309, 315
- Ponto cego, 227
- Porfirina, 490
- Poros de Kohn, 454
- Postura, 292
- adaptações cardiovasculares às alterações de, 446
 - dinâmica, 295
 - estática, 293
- Potássio
- absorção de, 658
 - balanço renal do, 558
 - excreção de, valor normal, 830
 - filtração glomerular do, 520
 - ingestão diária de, 558
 - na dieta, 558
 - no fluido intracelular, 9
 - plasmático na secreção de aldosterona, 741
 - restrições às barreiras de filtração do, 521
 - transporte de, 536
 - ativo, 61
 - em túbulos proximais, 540
- Potenciação pós-tetânica, 140
- Potencial
- de ação, 29, 92
 - cardíaco, 377
 - lento, 379, 380
 - rápido, 378-380
- condução do, 99
 - efeito
 - da remoção de sódio extracelular sobre o, 94
 - da variação da concentração extracelular de sódio sobre o, 93
 - espalhamento eletrônico, 100
 - efeito da mielinização sobre o, 101
 - mecanismo iônico do, 92
 - relações causa-efeito que dão origem ao, 98
 - de Donnan, 89
 - de membrana, 73, 78
 - degraus de voltagem nas membranas
 - apical, 85
 - basolateral, 85
 - diferença de, 73
 - distribuição de cargas, 89
 - efeito das condutâncias relativas de Na⁺ e K⁺ no potencial de repouso, 84
 - eletrogênese em epitélios, 84
 - equilíbrio de Donnan, 89
 - estudo do transiente após a abertura da torneira, 83
 - gênese da corrente de curto-circuito no epitélio, 86
 - gênese da DP transepitelial, 84
 - modelos hidráulicos dos fenômenos elétricos na membrana, 82
 - potencial
 - de Donnan, 89
 - de equilíbrio comparado com o, 79
 - relação entre potencial elétrico e carga elétrica, 74
 - técnica do *patch-clamp*, 87
 - transepitelial, gênese da, 84
 - de repouso, 78
 - elétrico, 74
 - eletroquímico, 43
 - excitatório pós-sináptico, 136
 - inibitório pós-sináptico, 136
 - perturbações do
 - e a resposta da célula, 80
 - induzidas por abertura de canais iônicos, 82
 - químico, 40
 - da água, 54
 - redox, 40
- Pré-albumina transportadora de hormônio tireoidiano, 714
- Pregano, esteróides derivados do, 679
- Pregnenolona, 680
- estrutura química da, 679, 680
 - produção de, 735
 - síntese da, 679, 680
- Pré-pró-glucagon, 775
- Pré-pró-hormônio, 676
- Pré-pró-insulina, 766
- Pré-pró-PTH, 756
- processamento nas células da paratireóide, 756
- Presbiopia, 228
- Pressão
- alveolar, 464, 466
 - na ventilação
 - com pressão positiva, 465
 - espontânea, 465
 - arterial, 413
 - diastólica, 371, 413, 415
 - fatores determinantes da, 405
 - efeito da gravidade sobre a, 446
 - limítrofe, 422
 - média, 370, 371
 - conceito de, 371
 - método de determinação da, 371
 - medida da, 422, 423
 - normal, 422
 - ótima, 422
 - parâmetros hemodinâmicos em indivíduo jovem e sadio
 - durante exercício em esteira ergométrica, 424
 - em repouso, 424
 - postura e alterações na, 446
 - refluxo barorreceptor, 417
 - regulação da
 - controle parassimpático, 416
 - controle simpático, 416
 - durante o exercício dinâmico, 424
 - mecanismos gerais, 415
 - neural, 416
 - sistema renina-angiotensina-aldosterona, 418
 - sistólica, 371, 413
 - valor normal da, 829

- - vasopressina, 420
- coloidosmótica, 6, 512
- - no capilar **glomerular**, 522
- - no espaço de **Bowman**, 522, 523
- - plasmática, 483, 522, 523
- de um gás ideal, 49, 50
- do vapor de água, 488
- efetiva, 6
- hidrostática, 50, 52, 428
- - ao longo da circulação renal, 512, 513
- - capilar, 483
- - movimentos da água e, 5
- - no capilar **glomerular**, 522, 523
- - no espaço de **Bowman**, 522, 523
- - transcapilar, diferença de, 522
- intrapleural, 463, 464, 471
- - na ventilação
- - - com pressão positiva, 465
- - - espontânea, 465
- oncotica, 6, 427, 428, 512, 560
- osmótica, 6
- - das proteínas plasmáticas, 512
- - de uma solução, 49, 50
- - efetiva sem soluto, 51
- parcial de um gás, 487
- receptor de, 209
- transpulmonar, 465
- venosa
- - efeito da gravidade sobre a, 446
- - postura e alterações na, 446
- - ventral, valor normal da, 829
- Pré-vitamina D3, 758
- PRF
- hormônio hipofisário controlado pelo, 699
- local de produção, 699
- número de aminoácidos, 699
- PRL, 676, 703
- efeitos do, 697
- glândula-alvo, 697
- número de aminoácidos, 697
- peso molecular, 697
- Probenecida, secreção de, 531
- Pró-elastase, 638
- Progesterona, 676, 818
- efeitos da
- - biológicos, 820
- - em seus órgãos-alvo, 821
- estrutura química da, 679, 680
- produção de, 735
- - na gravidez, 824
- síntese da, 679-681
- Progestina, 818, 819
- Pró-glucagon, 775
- Pró-hormônio, 676
- Pró-insulina, 678, 766
- sequência da conversão da, 767
- Prolactina, 676, 695, 699, 703
- funções da, 116
- liberação de, induzida pelo aleitamento, 704
- secreção de, 703
- - controle do SNC sobre a, 704
- - ocitocina, 710
- - regulação da, 704
- - síntese da, 703
- - vasopressina e, 710
- Pró-opiomelanocortina, 678, 706
- Propionato, 653, 780
- Propriocepção, 280
- Prosencéfalo, 170
- Prostaciclina, 432, 433, 563, 670
- Prostaglandina, 432
- e o receptor de dor, 215
- na regulação do fluxo sanguíneo renal, 516
- secreção de
- - ácida gástrica, 635
- - em túbulos proximais, 531
- - vasodilatadora, 563
- Prostanóide vasoconstritor, 434
- Próstata
- hipertrofia da, 518
- representação da, 797
- Protease, 649
- Proteína(s), 649, 674
- *activating transcription factor 6*, 117
- C, 149
- - receptores acoplados à, 684, 685, 687
- DBP, 758
- de membrana, 20
- - aminoácidos de uma, 20
- - - alfa-hélice, 21
- - - folha beta pregueada, 21
- - analogia com um colar de contas, 20, 21
- - apical, 25
- - baso-lateral, 25
- - conceituação de, 20
- - estrutura das, 21
- - funções das, 22, 24
- - integrais, 21, 25
- - luminal, 25
- - transportadora de glicose, 29
- digestão da, 649
- - modelo para, 650
- DMT1, 659
- do citoesqueleto, 24
- e a filtração glomerular, 522
- estrutura das, 21
- G
- - alfa-gustducina, 276, 277
- - alfa-transducina, 277
- glicocorticóide no metabolismo de, 743
- *inositol-requiring 1 e 2*, 117
- *kinase RMA-activated-like endoplasmatic reticulum kinase*, 117
- ligadora
- - de cálcio, 759
- - de tiroxina, 682
- - do andrógeno, 669, 798
- - do estrógeno, 669
- - do fator de crescimento semelhante à insulina, 725
- - do glicocorticóide, 669
- - do hormônio lipossolúvel, 669
- - do TATA Box, 125
- M, 149
- metalotioneína, 660
- no fluido intracelular, 9
- no líquido cerebrospinal, valor normal, 832
- plasmática, 9
- RANKL, 760
- reabsorção de, 533
- reguladora do elemento de ligação de esteróides, 117
- SGLT1, 647
- solução de, infusão venosa de, 12
- tampão, 573
- total, valor normal, 831
- transportadora, 56
- - de hormônio, 682
- - - do crescimento, 682
- - de transferrina, 659
- - GLUT, 59
- Protozoose, diarreia exsudativa causada por, 660
- Pró-vitamina D3, 758
- PSA, 805
- Psicofísica sensorial, 201
- limiar
- - de detecção, 201, 202
- - de discriminação, 202
- magnitude da sensação, 203
- teoria de detecção de sinais, 204
- Psiconeuroendocrinoimunologia, 319
- PTH, 676, 751, 755
- Ptialina, 592, 601, 627, 647
- Pubarca, 809
- Puberdade
- crescimento na, 723
- espermatogênese na, 797
- hormônios no processo da, 702
- manifestações da, 808
- precoce, 732, 810
- retardada, testosterona para, 723
- significado de, 807
- testosterona na, 797
- Pulmão
- características físicas do, 451
- efeitos
- - do fator de crescimento semelhante à insulina no, 725
- - do sistema nervoso sobre o
- - - parassimpático, 315, 321
- - - simpático, 315, 321
- matriz extracelular pulmonar, 468
- propriedades do
- - elásticas, 468
- - resistivas, 472
- Pulso
- aórtico, 371

- arterial, 371
- palpação do, 404
- Pupila, diâmetro da, 231
- Putâmen, 302
- PYY, 607

Q

- Quantum*, 155
- Queimadura, secreção de cortisol na, 740
- Queratinócito, 758
- Quilocaloria, 779
- Quilomícron
- remanescente, 783
- vida média do, 784
- Quimiorreceptor, 499, 501
- Quimiotransdução, 186
- gustativa, 189
- - corpúsculos gustativos, 189
- - - distribuições das células quimiorreceptivas nos, 190
- - mecanismo da, para gostos doce, umami e amargo, 190
- - moléculas quimiossensíveis que reconhecem as substâncias salgadas ou azedas, 191
- olfativa, 187, 188
- Quimiotripsina, 593, 637
- Quimo, 597
- ação do suco pancreático sobre o, 647
- Quimotripsina, 649
- ação da, 649
- secreção de, 649
- Quinase dependente da integrina, 123
- Quinina, secreção de, em túbulos proximais, 531

R

- Radiação eletromagnética, 226
- Radical livre, 781
- Raio
- gama, 226
- infravermelho, 226
- Rampa
- timpânica, 255, 256
- vestibular, 255, 256
- Raquitismo, 657, 755
- Reação
- inflamatória neurogênica, 214
- química
- - anabólica, 778, 779
- - catabólica, 778, 779
- Recepção gustativa, 272
- Receptor, 22, 115
- adrenérgico, 137, 318
- associado à tirosina quinase, 689, 690
- ativado por proteólise regulada, 117
- canais iônicos, 117, 118
- cárdio-pulmonar, 418
- catalítico, 689
- catecolaminérgico, 316
- colinérgico, 316, 318
- com atividade enzimática intrínseca, 117
- da calcitonina, 764
- da ocitocina, 828
- da vitamina D, 760
- - esquema da estrutura do, 760
- de angiotensina I, 741
- de estiramento muscular, 282
- de hormônio, 663
- - do crescimento, 724
- - esteróide, 691
- - lipossolúvel, 669
- - tireoidiano, 716
- de insulina, 772
- - levando a translocação do GLUT4, 771
- - representação do, 774
- de irritação, 503
- de mediador químico, 15
- de Meissner, 211, 212
- de melanocortina, 738
- de membrana, 116
- - acoplado à proteína G, 117, 120
- - canais iônicos, 117-119
- - catalítico, 117
- - classificação do, 117
- - tirosina quinase, 117, 123
- de Merkel, 211, 212
- de neuromediador, 134

- - ionotrópico, 134
- - metabotrópico, 134
- de neuropeptídeo, 137
- de pressão, 417
- de retinóides, 760
- de Ruffini, 283
- de sete alças, 117
- de uma alça, 117
- do fuso muscular, 281
- dopaminérgico, 137
- gabaérgico, 120
- glutarinérgico, 119
- guanilato ciclase, 689
- ionotrópico, 118
- - estrutura geral do, 135
- J, 503
- ligado
- - à proteína G, 117, 120
- - à quinase, 117
- metabotrópico, 118
- - e as ações sinápticas de médio e longo prazos, 137
- - estrutura geral do, 135
- muscarínico, 314, 318
- - da acetilcolina, 137
- muscular, 280
- nicotínico, 314, 318
- olfatório, 266, 268
- opióide, 225
- para acetilcolina, 22, 24, 117
- - muscarínico, 22
- - nicotínico, 22, 24
- para ácido retinóico, 693
- para ATP, 117
- para detecção de alterações da volemia, 561
- para feromônio, 266
- para GABA, 117
- para glutamato, 117
- para hormônio
- - da tireóide, 693
- - esteróide, 691, 693
- para serotonina, 117
- para vitamina D, 693
- sensível ao cálcio, 754
- sensorial, 183, 184
- serina/treonina quinase, 689
- somático, 206
- tendíneo, 283
- tirosina
- - fosfatase, 689
- - quinase, 689
- vestibular, 286, 287
- Reflexo
- ano-intestinal, 623
- cólico-gástrico, 624
- da micção, 518
- - hiperativo, 518
- da motricidade, 291
- de estiramento, 282-284
- de Hering-Breuer, 501, 503
- de insuflação pulmonar, 503
- duodenocólico, 624
- enterogástrico, 620
- gastrocólico, 624
- gastrogástrico, 619
- intestino-intestinal, 620, 623
- miogênico, 620
- miotático, 282, 283
- peristáltico, 622
- tendinoso de Golgi, 283
- Refluxo gastroesofágico, 617
- Relaxamento cardíaco, 390
- Relaxina durante a gravidez, 825
- Renina, 419, 437, 592, 740
- inibição da secreção de, 741
- liberação de, 561, 741
- na regulação do fluxo sanguíneo renal, 516
- no aparelho justaglomerular, 510
- secreção de, 331
- suprimento de glicose para, 782
- Reprodução
- feminina (v. Sistema reprodutor feminino)
- masculina, 795-805
- - controle da atividade reprodutora, 802, 803
- - diferenciação sexual, 795
- - espermatogênese, 798
- - testosterona, 800
- - traço reprodutor masculino, 797
- Resina de permuta iônica, 11
- Resistência elétrica da membrana, 31
- Respiração
- apnéustica, 504
- controle da, 498-504
- - anormalidades no, 504
- - aspectos gerais, 498
- - centro respiratório, 499
- - durante o exercício, 503
- - em altas altitudes, 504
- - quimiorreceptores, 501
- - - centrais, 501
- - - periféricos, 502
- - receptor
- - - de irritação, 503
- - - J, 503
- - reflexo de Hering-Breuer, 503
- de Cheyne-Stokes, 504
- mecânica da, 463-473
- - caso clínico, 463, 466, 467, 470
- - músculos respiratórios, 466
- - - acessórios, 467
- - - diafragma, 466
- - - escalenos, 466
- - - intercostais, 466
- - propriedades elásticas
- - - da parede torácica, 471
- - - do pulmão, 468
- - - do sistema respiratório, 468
- - propriedades resistivas do sistema respiratório, 471
- - pulmão, 463
- - ventilação pulmonar, 463
- normal, 476
- sistema
- - nervoso autônomo no controle da, 310
- - neurovegetativo no controle da, 326
- Ressonância, 246
- frequência de, 246
- magnética nuclear
- - para concentrações iônicas intracelulares, 11
- - para observação do estado da água nas células, 5
- Retículo
- endoplasmático, 390
- - liso, 27, 28
- - rugoso, 27, 28, 676
- sarcoplasmático, 151
- - cisterna terminal do, 144
- - do músculo liso, 162
- - sistema de liberação de cálcio pelo, 156
- - túbulos do, 144
- Reticulócito, valor normal, 831
- Retificação de Goldmann, 46
- Retina, 227, 228
- e os estágios iniciais do processamento visual, 231
- esquema simplificado da, 232
- ilustração da, 229
- Retinal, 656
- Retinil éster, 656
- Retinol, 230, 656
- Retinotopia, 200
- Reto
- funções digestivas no, 646
- representação do, 797
- Rianodina, receptor de, 151, 155, 162
- Riboflavina, 655
- deficiência de, 655
- e absorção da, 655
- - de zinco, 660
- 5-fosfato, 655
- Ribonuclease, 593
- Rim
- corte frontal de um, 508
- efeitos
- - da testosterona sobre o, 802
- - da vitamina D sobre o, 759
- - do fator de crescimento semelhante à insulina no, 725
- - do sistema nervoso sobre o
- - - parassimpático, 321
- - - simpático, 321
- fluxo sanguíneo renal
- - regulação do, 514
- função
- - do sistema
- - - parassimpático no, 315
- - - simpático no, 315
- - tubular, 516
- ghrelina no, 706
- morfologia funcional do, 507-519
- tecido do, suprimento de glicose para, 782
- vias urinárias, 518
- Ritmo
- cardíaco, 377
- do nodo AV, valor normal do, 829
- ventricular, valor normal do, 829
- RNAses, 627
- Rodopsina, 230
- Rombencéfalo, 170
- S
- Sabor
- ácido, 272
- - transdução das submodalidades gustativas do, 274
- amargo, 272
- - transdução das submodalidades gustativas do, 276
- doce, 272
- - transdução das submodalidades gustativas do, 275
- salgado, 272
- - transdução das submodalidades gustativas do, 274
- umami, 272
- - transdução das submodalidades gustativas do, 276
- Sacarase, 593
- Sacarase-isomaltase, 647
- deficiência de, 648
- Sacarina
- e absorção de riboflavina, 655
- secreção de, em túbulos proximais, 531
- Sacarose, 647
- osmolaridade da solução de, 54
- tonicidade da solução de, 54
- Saciedade, 591
- mecanismos neurais responsáveis pela, 332
- sistema neurovegetativo na, 325
- Saco
- alveolar, 452, 454
- escrotal, 797, 798
- Sáculo, 286
- Sal biliar, 639
- da bile, 641
- efeito colerético do, 641
- estrutura do, 641
- secreção de, em túbulos proximais, 531
- Salicilato, secreção de, 531
- Saliva, 601
- características da, 625
- fatores que atuam sobre a secreção de, 627, 628
- funções da, 626
- Sangue
- circuito do, 357
- circulação do, 356
- oxigenação do, 479
- total, infusão venosa de, 12
- velocidade do, 366
- Sarcolema, 143, 145, 149, 390
- Sarcômero, 145, 146, 391
- distribuição das estruturas que compõem o, 145
- Sarcosina, 66
- Scala
- tympani, 257
- vestibuli, 257
- Secoesteróide, síntese de, 679
- Secreção biliar, 639
- Secretina, 607
- ação principal, 596
- distribuição de, no trato gastrintestinal, 612
- efeitos coleréticos da, 639
- localização no tubo digestório, 596
- na modulação da secreção de insulina, 770
- na regulação da secreção
- - de glucagon, 775
- - de insulina, 770
- Sede, mecanismo da, 564
- Seio carotídeo, 417
- Sêmen, 804
- Semenogelina, 805
- Sensibilidade
- à estimulação hormonal, 683
- dolorosa, 206, 213
- pressórica, 209
- proprioceptiva, 206, 280

- - articular, 283
- - muscular, 280
- - vestibular, 286
- - somestésica, 206
- táctil, 206, 209
- térmica, 206, 211
- Septo alveolar, 454
- SERCA, 152, 393
- isoformas de, 152
- Serina, 66
- e regulação do glucagon, 775
- Serotonina, 134, 211, 435, 608
- ação principal, 596
- do núcleo da rafe, 173
- e o receptor de dor, 215
- localização no tubo digestório, 596
- secreção de, em túbulos proximais, 531
- sinapse química e, 131
- Sexo
- fenotípico, 795
- genético, 795
- gonadal, 795
- psicosssexual, 796
- Sialoproteína, 509
- Sigma, 51
- Sildenafil, 804
- Sinalização
- celular, 115
- transmembrânica, 115
- - modalidades da, 116
- Sinapse, 167
- axo-axônica, 139
- elétrica, 128
- - estrutura da, no SNC, 129
- imunológica, 124
- química, 128, 130
- - estrutura da, no SNC, 130
- - organização geral da, 130
- Sinapsina, 131
- Sinaptobrevina, 131
- Sinaptotagmina, 131
- Sinciciotrofoblasto, 822
- Síndrome
- adrenogenital, 796
- de angústia respiratória, 744
- de Bardet-Biedl, 270
- de Conn, 741
- de Cushing, 743
- de *dumping*, 620
- de insensibilidade a andrógenos, 796
- de Klinefelter, 795
- de Klüver-Bucy, 328, 333, 334
- de Sjögren primária, 627
- de Turner, 795
- de Zollinger-Ellison, 606
- do desconforto respiratório do recém-nascido, 470
- do QT longo, 388
- vestibular, 291
- Sínfise púbica, representação da, 797
- Sistema AMPc, 684
- Sistema antinatriurético, 561
- Sistema ativador reticular ascendente, 338
- hormônio da tireóide e o, 719
- Sistema auditivo, 245
- sensibilidade do, 251
- Sistema autócrino, 664
- Sistema calicreína-cinina, 563
- Sistema cardiocirculatório, 365
- Sistema cardiovascular, 355
- catecolaminas, ações no, 749
- circuito do sangue, 357
- circulação
- - pulmonar, 356, 357
- - sistêmica, 356, 357
- cortisol, ações no, 743
- durante o exercício, 440
- funções integradoras do, 440-447
- - adaptações cardiovasculares à hemorragia, 443
- - - mecanismos compensatórios, 443
- - - mecanismos descompensatórios, 445
- - adaptações cardiovasculares ao exercício, 440
- - adaptações cardiovasculares às alterações posturais, 446
- hormônio da tireóide, efeitos sobre o, 719
- pressões no, 375
- sistema nervoso autônomo no controle do, 310
- Sistema circulatório, ruído(s) do
- funcional, 370
- normais, 370
- patológicos, 370
- Sistema de condução cardíaco, 378
- Sistema de retroalimentação hormonal, 669
- Sistema de transporte na membrana celular, 55-71
- ativo, 55, 60
- - primário, 61
- - secundário, 65
- fisiopatologia de transportadores de membrana, 70
- funções das membranas biológicas, 55
- passivo
- - mediado, 56
- - não-mediado, 55
- Sistema endócrino, 664, 665
- controle do eixo-hipotálamo-hipófise-glândula periférica, 670
- - entérico, 606
- fisiopatologia do, 671
- Sistema epicrítico, 207
- Sistema gastrointestinal
- constituição do, 625
- enzimas proteolíticas do, 649
- estrutura, 594
- - da cavidade oral, 596
- - da faringe, 597
- - da vesícula biliar, 603
- - das glândulas salivares, 601
- - do esôfago, 597
- - do estômago, 597
- - do fígado, 602
- - do intestino
- - - delgado, 599
- - - grosso, 601
- - do pâncreas, 601
- - geral, 594
- fisiologia geral do aparelho digestório, 591
- hormônios do, 605
- inervação, 603
- - extrínseca, 604
- - intrínseca, 605
- secreções do, 625-660
- - biliar, 639
- - exócrina do pâncreas, 636
- - gástrica, 627
- - salivar, 625
- Sistema HAA, 318, 322
- Sistema hipotálamo-hipófise, 696
- adrenal, 318
- - e o sistema imunológico, 323
- anatomia normal da região do, 697
- esquema das funções controladas pelo, 696
- tireóide, 715
- - mecanismo de retroalimentação negativa, 715
- Sistema hormonal, 664
- clássico, 664
- não-clássico, 664
- - criptócrino, 665
- - justácrino, 665
- Sistema imunológico
- relação com o sistema neuroendócrino, 708
- sistema hipotalâmico-hipofisário adrenal e o, 323
- Sistema límbico, 178, 325, 328, 696
- e o comportamento de ingestão de alimentos, 325
- relações anatômicas dos sítios neurais que formam o, 328
- Sistema linfático, 438
- Sistema motor, 178
- Sistema natriurético, 561
- Sistema nervoso
- autônomo, 310
- - conceito de, 310
- - controle
- - - hipotalâmico do, 314
- - - sobre a circulação sanguínea, 327
- - - sobre a digestão, 326
- - - sobre a ingestão de alimentos, 325
- - - sobre a ingestão de líquidos, 325
- - - sobre a locomoção, 324
- - - sobre a micção, 326
- - - sobre a respiração, 326
- - - sobre a temperatura corpórea, 326
- - - sobre o alerta, 322
- - - sobre o comportamento, 324
- - - sobre o controle sexual, 326
- - - sobre o equilíbrio, 324
- - - sobre o sistema renal, 326
- - - sobre o sono, 323
- - do trato gastrointestinal, 612
- - efeitos sobre o coração e vasos, 383, 384
- - entérico, 310, 314
- - - plexo mioentérico, 312
- - - plexo submucoso, 312
- - na secreção de insulina, 769
- - parassimpático, 310
- - - atividades do, 321
- - - funções do, 315
- - - pós-ganglionar, 312
- - - pré-ganglionar, 312
- - - vias no tronco cerebral/encefálico e medula sacral, 313
- - simpático, 310
- - - atividades do, 321
- - - funções do, 315
- - - via medula espinal, 311
- - - via pós-ganglionar, 312
- - - via pré-ganglionar, 310
- central, 165, 309
- - efeito
- - - da progesterona sobre o, 821
- - - do estrógeno sobre o, 819, 821
- - estímulos da periferia para o, 309
- - estrutura geral de uma sinapse
- - - elétrica no, 129
- - - química no, 130
- - estruturas que controlam comportamentos neurovegetativos, 324
- - exemplos de circuitos sinápticos no, 139
- - na audição, 261
- - na gustação, 277
- - na olfação, 270
- - na visão, 237, 238
- - no controle da secreção de catecolaminas, 749
- - receptor/canais iônicos no, 119
- - subdivisões anatômicas do, 166
- - suprimento de glicose para, 782, 783
- conexão no, 167
- coordenação de funções do organismo pelo, 309
- divisões
- - anatômicas do, 167
- - funcionais do, 178
- - - motor, 178
- - - sensorio, 178
- - - vegetativo, 179
- embriologia do, 170
- entérico, 604
- esquema de processamento de informação pelo, 169
- hormônio tireoidiano, efeitos sobre o, 718
- na função cardíaca, 309
- neurovegetativo, 3130
- nitrogênio, 436
- organização geral do, 165-181
- parassimpático na inervação do sistema respiratório, 454
- periférico, 165, 309
- simpático
- - ativação do, na hemorragia, 443
- - na hipovolemia, 562
- - na inervação do sistema respiratório, 454
- somático, 310, 603
- terminologia, 170
- vegetativo, 310
- visceral, 603
- Sistema olfatório
- anatomia do, 264
- funções do, 264
- organização do
- - anatômica, 265
- - molecular, 266, 268
- Sistema parácrino, 664
- Sistema porta-hipotálamo-hipofisário, 812
- Sistema protopático, 207
- Sistema renal
- cortisol, ações no, 743
- sistema
- - nervoso autônomo no controle do, 310
- - neurovegetativo no controle do, 326
- Sistema renina-angiotensina
- aldosterona, 418, 561
- e a ingestão de sal, 421
- na hemorragia, 444
- na regulação do balanço de sódio, 557
- na secreção de aldosterona, 740
- principais componentes do, 419
- Sistema reprodutor
- feminino, 806-828

- - considerações anatômicas, 807
- - embriologia, 807
- - gravidez, 821
- - - endocrinologia da, 824
- - - repercussões fisiológicas, 825
- - hormônios do, 818
- - lactação, 821, 827
- - menopausa, 817
- - ovário, 810
- - parto, 821, 826
- - puberdade, 807
- - reprodução, 806
- masculino (*v.* Reprodução masculina)
Sistema respiratório
- hormônio da tireóide, efeitos sobre o, 719
- propriedades do
- - elásticas, 468
- - resistivas, 471
- representação das subdivisões do, 452
- zona(s) do
- - de transição, 452
- - de transporte, 451
- - respiratória, 454
Sistema sensorial
- classificações do, 182
- - anatômica, 183
- - biofísica, 183
- - especial, 183
- - fotorreceptivo, 183
- - mecanorreceptivo, 183
- - nocirreceptivo, 184
- - quimiorreceptivo, 183
- - termorreceptivo, 183
Sistema simpatomedular, 745, 746
Sistema tampão, 572
- aberto, 574
- fechado, 574
Sistema urinário
- organização do, 507-519
- - fluxo sanguíneo renal, 512
- - - regulação do, 514
- - função tubular, conceitos de, 516
- - rim, morfologia funcional do, 507
- - vias urinárias, 518
Sistema vegetativo, 179
Sistema vestibular, 286
Sistema visual, 696
- resolução do
- - espacial, 231
- - temporal, 231
Sístole, 359, 360, 403
Sódio
- absorção de, 657
- - mecanismo da, 658
- balanço renal do, 549
- - exemplo de ativação dos sistemas
 antinatriuréticos, 564
- - regulação, 557
- controle renal do balanço de, 560
- excreção de, valor normal, 830
- filtração glomerular do, 520
- ingesta diária de, 549
- no fluido intracelular, 9
- no meio extracelular, 7
- respostas do organismo na diminuição da
 ingestão de, 563
- restrições às barreiras de filtração, 521
- sistemas envolvidos na reabsorção renal de, 561
- transporte ativo de, 61
Solução
- hipertônica, 6
- hipotônica, 6
- isosmótica, 54
- isotônica, 54
- tampão, 572
Solvent drag, 54
Som
- altura do, 249, 250
- bases físicas da localização espacial de um, 252
- complexo, 248
- diferentes tipos de, e suas formas de onda, 248
- difração do, 248
- estímulos sonoros, 245
- intensidade do, 249, 251
- local de origem, 249, 251
- puro, 248
- reflexão do, 248
- timbre, 249, 250

Somatostatina, 607, 676, 777
- ação principal, 596
- distribuição de, ao longo do trato
 gastrointestinal, 612
- hormônio hipofisário controlado pela, 699
- local de produção, 699
- localização no tubo digestório, 596
- mecanismo de ação da, sobre o somatotrofo, 729
- na inibição da secreção de TSH, 705
- na modulação da secreção de insulina, 770
- na regulação
- - da secreção
- - - de glucagon, 775
- - - de insulina, 770
- - de GH, 706
- na secreção
- - de TSH, 715
- - do GH, 727
- número de aminoácidos, 699
- secreção de, 629
Somatotopia, 200
Somatotrofina, 724
Somatotrofo, 724
Somestesia, 183, 206
- caracterização anatômica e funcional da, 206
- controle eferente da, 223
- integração tálamo-cortical da, 221
- vias somestésicas ascendentes, 215
Sono, 336
- de movimentos oculares rápidos, 337
- fases do, 337
- histórico sobre o, 336
- não-REM, 337
- REM, 337
- sem movimentos oculares, 337
- sistema nervoso e o, 323
Sorbitol, 660
Soro fisiológico, 12
SS, 676
STH, 724
Streaming potential, 54
Striatum ventral, 334
Substância
- branca, 169
- cinzenta, 169
- - periaquedutal, 329
- - - no controle descendente da dor, 223, 224
- hidrofílica, 20
- negra, 176, 302, 334
- - parte compacta da, 303
- P, 211, 214, 215, 607
- - ação principal, 596
- - distribuição de, ao longo do trato
 gastrointestinal, 612
- - e o receptor de dor, 215
- - hormônio hipofisário controlado, 699
- - local de produção, 699
- - localização no tubo digestório, 596
- - número de aminoácidos, 699
Suco
- gástrico
- - acidez do, 647
- - componentes do, 628
- - funções do, 628
- - síntese de, 628
- pancreático, 602
Sulfato
- de desidroepiandrosterona, 736
- renal, 507
Superóxido dismutase, 781
Surfactante, 454, 455, 469, 470
- hormônios tireoidianos, efeitos sobre o, 718

T

T₂, 713, 715
T₃, 668, 674, 676, 711, 713
- estrutura do, 674
- para o crescimento normal, 730
- reverso, 713-715
T₄, 668, 674, 676, 711, 713
- ação do, na hipófise anterior, 705
- desiodação do, 714
- estrutura do, 674
- para o crescimento normal, 730
Tálamo, 173, 175, 319
- complexo nuclear ventro-póstero-lateral do, 216
- núcleo(s), 176

- - centro-laterais e intralaminares do, 221
- - pulvinar do, e a atenção, 348
- somatossensorial, 216
Talina, 123
Tampão
- bicarbonato, 573, 574
- fosfato, 573
Taquipnéia, 456
Taquisterol, 758
TATA Box, 125, 693
Tato, receptor de, 209
Taurina, 641, 642
TBG, 682, 714
TBP, 125
TBPA, 714
Teca, 811
Tecido
- adiposo
- - efeitos
- - - biológicos do GH sobre o, 725
- - - do estrógeno sobre o, 819, 821
- - - do sistema nervoso parassimpático sobre o, 321
- - - do sistema nervoso simpático sobre o, 321
- - função do sistema
- - - parassimpático no, 315
- - - simpático no, 315
- - glucagon, ações no, 776
- - hormônios que regulam o metabolismo do, 792
- conjuntivo, efeitos do fator de crescimento
 semelhante à insulina no, 725
- muscular, efeito do estrógeno sobre o, 819
- ósseo, 819
Telarca, 808
Telencéfalo, 170, 176
Temperatura
- conversão de, 834
- corpórea
- - efeitos da progesterona sobre a, 820
- - sistema neurovegetativo no controle da, 326
- unidade de, do SI, 834
Tempo
- de sangramento, valor normal, 831
- de tromboplastina parcial, valor normal, 831
Tendão, 144, 281
Tensão
- muscular, 160
- - controle da, 283
- superficial, 468, 469
Teorema de Fourier, 246
Teoria
- da comporta, 221
- da função do sono, 336
- das emoções, 329
- de detecção de sinais, 204, 205
- de Hodgkin, 11
- de Ling, 11
- do balanço glomérulo-tubular, 551, 552
- do *feedback* túbulo-glomerular, 553
- glicostática de Mayer, 325
- lipostática de Kennedy, 325
Terminal
- de Pacini, 286
- de Ruffini, 283
Termorreceptor, 211
Testículo, 797
- interior do, 798
- remoção do, 802
- representação do, 797
Testosterona, 669, 676, 800
- ações da, 800
- conversão à diidrotestosterona, 796
- efeitos da, em machos, 802
- estrutura química da, 679, 680
- ovariana, 818
- síntese da, 679-681, 736
- - nos testículos, 801
- testicular no crescimento durante a puberdade,
 723, 724
TETRAC, 714
Tetraiodotironina, 711, 713
TG, 712
TGF, 732
Tiamina, 655
- absorção da, 655
- deficiência de, 655
- secreção de, em túbulos proximais, 531
Tight junction, 25
Timbre, 249, 250

- diferença no, percebido pelas duas orelhas, 251, 252
- Tireoglobulina, 712
- iodação da, 713
- proteólise da, 713
- Tireóide, 711-719
 - ações
 - sobre o metabolismo
 - basal, 717
 - das proteínas, 718
 - dos carboidratos, 718
 - sobre o músculo esquelético, 719
 - sobre o sistema
 - cardiovascular, 719
 - ósseo, 719
 - aspectos morfofuncionais, 711
 - características da, 711
 - considerações gerais, 711
 - drenagem sanguínea da, 712
 - hormônios da, 711
 - biossíntese dos, 712, 713
 - mecanismo de ação dos, 716
 - secreção dos, 713
 - iodotironinas
 - biossíntese das, 712
 - metabolização das, 714
 - morfologia da, 712
 - regulação da função tireoidiana, 715
 - relações com a traquéia, 712
 - transporte plasmático, 714
- Tireoperoxidase, 712, 713
- Tireotrofina, 676
- Tirosina, 115, 678, 712
 - estrutura da, 674
 - hidroxilase, 134, 678
 - iodação da, 712, 713
 - síntese da, 317
- Tiroxina, 676, 711, 713
 - conversão a T_3 , 681
 - estrutura da, 674
 - para o crescimento normal, 730
- Titina, 146, 149, 391
- TNF, ações principais do, 732
- Tocoferol, 657
- Tocotrienol, 657
- Tonicidade, 54
- Tontura, 291
- Tônus
 - basal, 610
 - da bexiga, 519
 - miogênico, 428
 - mecanismos celulares envolvidos na ativação do, 429
- muscular, 162, 281
- Toxina
 - da cólera, 120
 - *pertussis*, 120
- Transcrição gênica
 - fatores de, 125
 - iniciação para, 125
- Transdução
 - de sinal, 115
 - gustativa do sabor, 274
 - ácido, 274, 276
 - amargo, 276
 - doce, 275
 - salgado, 274, 276
 - umami, 276
 - sensorial, 184
- Transportador
 - de glicose através da membrana, 770
 - representação da molécula de um, 770
 - de peptídeo, 651
 - intestinal, 651
 - multivitaminado, 656
 - PEPT1, 651
 - PEPT2, 651
 - POT, 651
 - próton-oligopeptídeo, 651
 - SMVT, 656
- Transporte passivo na membrana, 33-54
 - difusão
 - na membrana, 41
 - simples, 33
 - eletrodifusão, 42
 - equação de GHK, 45
 - força
 - eletrodifusional, 44
 - movente, 44
 - movimentação de substâncias, 33
 - osmolaridade, 54
 - osmose, 47
 - potencial químico da água, 54
 - pressão osmótica, 47
 - tonicidade, 54
- Transtiretina, 714
- Traquéia, 452, 453
- Trato
 - córtico-espinal, 174
 - lateral, 301
 - medial, 301, 302
 - corticonuclear, 302
 - de Lissauer, 218
 - digestório
 - função do sistema
 - parassimpático no, 315
 - simpático no, 315
 - espino-mesencefálico, 218
 - espino-reticular, 218
 - espino-talâmico, 218
 - gastrintestinal
 - comparação da distribuição dos hormônios do, 612
 - estrutura do, 609
 - músculo liso do, 610
 - na hemorragia, 445
 - hipotálamo-hipofisário, 708
 - nervoso, 169
 - olfatório, 270
 - reprodutor
 - feminino, diferenciação embrionária com o masculino, 796
 - masculino, 797
 - anatomia do, 797
 - diferenciação embrionária com o feminino, 796
 - organização anatômica do, 797
 - reticuloespinal, 301
 - rubroespinal, 301
 - tectoespinal, 301
 - vestibuloespinal, 301
- Traumatismo craniano, disfunção erétil por, 804
- Trealase, 647
- deficiência de, 648
- Treonina, 66
 - e regulação do glucagon, 775
- TRH, 674, 676
 - hormônio hipofisário controlado pelo, 699
- local de produção, 699
- número de aminoácidos, 699
- Triacilglicerol, 16, 651, 784
- Triantreno, 559
- Triglicerídeo, 651
 - no soro, valor normal, 831
- Tri-hidroxi-vitamina D3, 758
- Triiodotironina, 676, 711, 713
 - estrutura da, 674
 - para o crescimento normal, 730
- Tripeptidase, 650
 - ação da, 649
 - secreção de, 649
- Tripsina, 593, 637, 649
 - ação da, 649
 - secreção de, 649
- Triptofano, 655
- Trocador, 67
 - Cl^-/HCO_3^- do eritrócito, 69, 70
 - Na^+/H^+ , 68
 - $Na^+/HCO_3^-/Cl^-$, 68
- Trocas gasosas, 474-485
 - doenças pulmonares que afetam a, 482, 484
 - entre alvéolo e sangue, 478
 - entre sangue e célula, 478
 - entre o tecido e o meio ambiente, 451
 - gases respiratórios, 474
 - pressão parcial dos, ao entrarem no pulmão, 475
 - lei dos gases, 477
 - membrana respiratória, 480
 - difusão dos gases através da, 481
 - papel do fluxo sanguíneo pulmonar, 482
 - unidade respiratória, 479
- Trombócito, valor normal, 831
- Tromboxano A_2 , 434
 - no balanço renal de sódio, 562
- Trompa de Falópio, 795
- Tronco
 - cerebral, 309, 503
 - neurônios respiratórios ao longo do, 500
- encefálico, 169, 172
 - na organização motora, 292, 293
 - representação do, 166
- pulmonar, 357
- Tropomiosina, 148, 149, 391
- Tropomodulina, 149
- Troponina, 148, 149, 391
- TSH, 674, 676, 695, 705, 711
 - efeitos do, 697
 - glândula-alvo, 697
 - no idoso, 705
 - número de aminoácidos, 697
 - peso molecular, 697
 - variação circadiana da secreção de, 705
- TTR, 714
- Tuba
 - de Eustáquio, 253, 255
 - faringotimpânica, 254
 - uterina
 - efeito
 - da progesterona sobre a, 820, 821
 - dos estrógenos sobre a, 818, 821
 - localização da, 807
 - representação, 807
 - do epitélio da, 808
- Tubo digestório, 594
 - camadas do, 595
 - enzimas do, 592, 593
 - estruturas anexas do, 594
 - funções dos segmentos do, 592
 - inervação do, 603
 - extrínseca, 604
 - intrínseca, 605
- Túbulo renal, 507
 - coletor
 - cortical, 526
 - inicial, 526
 - contorcido
 - distal, 507, 509, 510, 526, 527, 554
 - estrutura do, 511
 - representação de uma célula do, 555
 - transporte no, 543, 544
 - proximal, 508, 509, 527
 - constituição do, 510
 - de conexão, 555
 - proximal, 507, 509, 510, 526
 - esquema do transporte em membranas apical e basolateral no, 533
 - reabsorção
 - de aminoácidos no, 533
 - de cálcio no, 534
 - de fosfato inorgânico no, 534
 - de glicose no, 532
 - de HCO_3^- no, 535, 539
 - de magnésio no, 534
 - de oligopeptídeos no, 533, 537
 - de proteínas no, 533, 537
 - isosmótica em, 530
 - secreção de íon hidrogênio no, 535, 539
 - segmentos do, 526
 - transporte no, 527
 - de água em, 531
 - de aminoácidos no, 536
 - de cloreto no, 536, 539
 - de fosfato no, 538
 - de glicose no, 535
 - de potássio no, 536, 539, 540
 - de uréia no, 538-540
 - moléculas orgânicas secretadas por, 531
 - reabsorção
 - de aminoácidos, 533
 - de cálcio, 535
 - de fosfato inorgânico, 534
 - de HCO_3^- , 535
 - de magnésio, 535
 - de oligopeptídeo, 533
 - de proteínas, 533
 - transporte no, 526-548
 - mecanismo celular, 531
 - proximal, 527
 - perfil de diferença de potencial elétrico transepitelial em, 532
 - segmentação do néfron, 526
 - Túbulo seminífero, 799
 - Tumor secretor
 - de andrógeno, 796
 - de somatostatina, 777
 - Túnica

- adventícia, 366
- íntima, 366
- média, 366
- Tyr (aminoácido tirosina), 678

U

- Ultrafiltração, 52, 520
- coeficiente de, 522
- alterações no, 524
- do sangue, 507
- glomerular, 512
- movimentos da água e, 5, 6
- pressão efetiva de, 522
- Unidade
- alvéolo-capilar, 454, 455
- motora, 152
- respiratória, 480
- Urato, secreção de, 531
- Úreia, 507
- ciclo da, 548
- excreção de, valor normal, 830
- no soro, valor normal, 831
- osmolaridade da solução de, 54
- reciclagem da, 547
- restrições às barreiras de filtração, 521
- solução
- 300 mOsm, 12
- 900 mOsm, 13
- hiperosmótica, 12
- isosmótica, 12
- tonicidade da solução de, 54
- transporte de, 538
- em néfron distal, 547
- em túbulos proximais, 540
- Ureter, 507, 518
- efeitos do sistema nervoso sobre o
- parassimpático, 321
- simpático, 321
- representação do, 797
- Uretra, 507, 518
- inervação da, 517
- representação da, 797
- Urina, 507
- acidificação da, 578
- concentração da, 507, 565
- diluição da, 565
- excreção da, 507, 518
- formação da, 520, 565
- hipertônica, 507
- Urobilinogênio, 643
- Urodatina, 563
- Urogastrona, 608
- ação principal, 596
- localização no tubo digestório, 596
- Urubilina, 643
- Útero, 795
- contratilidade no parto, 826
- efeitos sobre o
- da progesterona, 820, 821
- do sistema nervoso
- parassimpático, 321
- simpático, 321
- dos estrógenos, 818, 821
- fotografia das camadas do, 819
- função do sistema nervoso no
- parassimpático, 315
- simpático, 315
- localização do, 807
- representação do, 807
- Utrículo, 286

V

- Vagina
- efeito dos estrógenos sobre a, 818
- localização da, 807
- representação da, 807
- terço superior da, 795
- Valva cardíaca
- aórtica, 402
- atrioventricular, 402
- pulmonar, 402
- Válvula
- aórtica, 358
- bicúspide, 357
- de Kerkring, 646
- mitral, 357

- pulmonar, 357
- tricúspide, 357
- Vasectomia, 805
- Vaso
- capilar, 361
- diagrama do, 367
- renal, 507
- reto, 507
- linfático, 438
- de pequeno e médio calibre, 439
- sanguíneo, 356
- efeito
- do estrógeno sobre o, 819, 821
- do SN sobre o, 383, 384
- tipos de, que compõem o sistema vascular, 359
- Vasopressina, 421, 437, 676
- controle
- da liberação de, por alterações do volume sanguíneo, 708
- osmótico da secreção de, 708
- esquema da regulação da secreção de, 709
- liberação de, em condições de hipovolemia, 709
- na estimulação da secreção de hormônios hipofisários, 710
- na regulação
- do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, 706
- do fluxo sanguíneo renal, 516
- núcleos hipotalâmicos e secreção de, 331
- síntese da, 708
- testicular, 710
- Veia, 361
- cava, 357
- área total aproximada da secção transversa, 364
- diâmetro do lúmen, 364
- espessura da parede, 364
- inferior, 358
- porcentagem do volume sanguíneo contido, 364
- superior, 3538
- diagrama da, 367
- diâmetro do lúmen, 364
- efeitos do sistema nervoso sobre a
- parassimpático, 315, 322
- simpático, 315, 322
- espessura da parede, 364
- estrutura da, 359
- grande, relação entre a resistência à, e o PAM, 372
- pequena, relação entre a resistência à, e o PAM, 372
- porcentagem do volume sanguíneo contido, 364
- porta
- fluxo sanguíneo na, valor normal, 830
- pressão da, valor normal da, 829
- pulmonar, 356
- renal, 507
- Velocidade de sedimentação, valor normal, 831
- Ventilação, 456
- alveolar, 461, 482
- controle da, 498
- efeitos
- do aumento da PCO₂ arterial sobre a, 502
- do volume corrente e da frequência respiratória sobre a, 461
- do espaço morto, 461
- global por minuto, 456
- pulmonar, 463
- total, 461
- Ventre muscular, 281
- Ventrículo, 355, 357
- direito, 358
- esquerdo, 358
- Vênula, 361
- área total aproximada da secção transversa, 364
- diâmetro do lúmen, 364
- espessura da parede, 364
- porcentagem do volume sanguíneo contido, 364
- renal, 507
- Vesícula
- biliar, 603
- contração da, 643
- efeitos do sistema nervoso sobre a
- parassimpático, 321
- simpático, 321
- enchimento da, 623
- esvaziamento da, 623
- regulação do, 623
- função da, 592
- celular, 27
- secretória, 797

- representação da, 797
- Via(s)
- auditivas, 260
- esquema das vias nervosas centrais na audição, 261
- organização tonotópica das, 260
- metabólica, 778
- respiratórias
- área de secção transversa nas diferentes gerações das, 453
- histologia das, 453
- regiões das, 452
- resistência das, 472
- somestésicas ascendentes, 215
- transmissão da sensibilidade
- algésica de temperatura e tato protopático, 218
- mecanorreceptiva de baixo limiar, 215
- somática visceral, 218
- urinárias, 518
- afecções das, 518
- visuais, 234
- esquema das, 235
- koniocelular, 236, 237
- magnocelular, 236
- organização das, 237
- parvocelular, 236
- Viagra, 804
- Vibrio cholerae*, 120
- diarreia por, 71
- Vigília, 338
- Vilosidade intestinal, 646
- VIP
- hormônio hipofisário controlado pelo, 699
- local de produção, 699
- número de aminoácidos, 699
- Vírus, 115
- Visão, 183, 226-244
- adaptação ao claro e escuro, 231
- conceito de, 227
- espectro eletromagnético, 226
- estrutura do olho, 227
- formação da imagem visual, 227
- organização colunar do córtex visual, 243
- processamento visual
- de cores, 241
- de forma, 238
- de movimento, 243
- radiações eletromagnéticas, 226
- resolução
- espacial, 231
- temporal, 231
- retina
- e o processo de fototransdução, 228
- e os estágios iniciais do processamento visual, 231
- vias visuais, 234
- Visuotopia, 200
- Vitamina, 115
- A, 651, 656
- ações da, 656
- deficiência de, 656
- absorção de, 654
- intestinal de, 625
- B₁, 655
- absorção, 655
- ações da, 655
- considerações gerais, 655
- B₂, 655
- ações da, 655
- deficiência de, 655
- B₃, 655
- absorção da, 655
- da dieta, 655
- B₆, 655
- absorção da, 655
- deficiência de, 655
- B₁₂, 655
- C, 655, 656
- propriedade antioxidante da, 781
- D, 651, 657, 668, 675, 751, 757
- ações da, 657
- no transporte de cálcio, 761
- sobre ações do PTH nos ossos, 760
- ativação transcricional pela, 761
- biossíntese da, 758
- catabolismo da, 758
- deficiência de, 657
- efeitos da, 759

- - mecanismo de ação da, 760
- - metabólitos da, 760
- - modelo de ativação da transcrição de genes responsivos à, 761
- - produção de, 654
- - raquitismo por deficiência de, 755
- - síntese de, 679
- D₂, 757
- - estrutura da, 758
- D₃, 757
- - estrutura da, 757, 758
- E, 651, 657
- - deficiência da, 657
- - propriedade antioxidante da, 781
- - síntese da, 657
- hidrossolúvel, 655
- K_s, 651, 655
- - absorção da, 657
- - ações da, 657
- - produção de, 654
- K₁, 657
- K₂, 657
- K₃, 657
- lipossolúvel, 651, 655, 656
- VLDL, 783
- vida média do, 784
- VMAT1, 678,679
- Voltage-clamp, 86
- Volume
- celular
- - aumento regulatório de, 12
- - regulação do, 11
- de reserva
- - expiratório, valor normal, 830
- - inspiratório, valor normal, 830
- do espaço morto, valor normal, 830
- do fluido
- - intersticial, 7, 8
- - transcelular, 7
- extracelular, 8
- intracelular, 8
- minuto cardíaco, 370
- - conceito de, 372
- molar parcial, 53
- plasmático, 8
- pulmonar, 456, 457
- - corrente, 456, 457
- - de reserva expiratório, 457
- - - forçado, 459
- - de reserva inspiratório, 457
- - efeitos das doenças respiratórias no, 458
- - residual, 456, 457
- residual pulmonar, valor normal, 830
- sanguíneo, 8
- - valor normal, 831
- Vômito, 620

X

Xenônio, 514
Xerostomia, 625

Z

Zigoto, 812, 822

- de duas células, 822
- de oito células, 822
- de quatro células, 822
- de uma célula, 822
- recém-formado, 822
- representação das etapas do desenvolvimento do, 823

Zinco e absorção, 660

- de ferro, 659
- de zinco, 660



Cromosete
Gráfica e editora Ltda.

Impressão e acabamento
Rua Uruband, 307 - Vila Ensa
03253-000 - São Paulo - SP
Tel/Fax: (011) 6104-1176
E-mail: adm@cromosete.com.br